

**„Genauigkeit der zytologischen Diagnose von Pankreasraumforderungen  
unklarer Dignität durch den Gebrauch eines Ethanol- basierten  
Fixierungssystems im Vergleich zu konventionellen Ausstrichpräparaten  
am Universitätsklinikum Jena zwischen 2008 und 2014“**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

**von Antje Heidrich, geb. Besser**

**geboren am 20.02.1987 in Gera**

## **Gutachter**

- 1. PD Dr.med. Carsten Schmidt, Klinikum Fulda**
- 2. Prof. Dr. med. Andreas Stallmach, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Gabriele Köhler, Klinikum Fulda**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.12.2019**

**Meinen Töchtern Ella und Lotte gewidmet.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>12</b>
2.1	Klinischer Hintergrund .....	12
2.2	Raumforderungen des Pankreas.....	15
2.2.1	Solide Raumforderungen des exokrinen Pankreas .....	15
2.2.1.1	Das duktales Adenokarzinom.....	15
2.2.1.2	Weitere solide Tumore der Bauchspeicheldrüse .....	19
2.2.2	Zystische Raumforderungen des Pankreas.....	22
<b>3</b>	<b>Ziele der Arbeit .....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>27</b>
4.1	Studiendesign und Patienten.....	27
4.2	Bildgebung und Materialgewinnung.....	28
4.3	Auftragen/ Übertragen auf das Trägermaterial .....	31
4.3.1	Anfertigung eines Ausstriches .....	31
4.3.2	Materialtransport durch CytoRich® .....	31
4.4	Datenerhebung.....	32
4.5	Erfasste Parameter.....	33
4.6	Ausschlusskriterien.....	33
4.7	Die zytologische Beurteilung .....	33
4.8	Die statistische Auswertung.....	34
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
5.1	Patientencharakteristika .....	36
5.1.1	Geschlechterverteilung.....	36
5.1.2	Altersverteilung.....	36
5.1.3	Bekannte Vorerkrankungen .....	37
5.1.3.1	Diabetes mellitus .....	37
5.1.3.2	Chronische Pankreatitis .....	38
5.2	Tumorentitäten .....	39

5.2.1	Maligne Tumorentitäten aller Gewebeproben.....	39
5.2.1.1	Maligne Erkrankungen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode .....	39
5.2.1.2	CytoRich®- Subgruppenanalyse der malignen Tumorentitäten.....	40
5.2.2	Benigne Erkrankungen .....	41
5.3	Charakterisierung/ Beurteilung der Gewebeproben.....	41
5.3.1	Definition der endgültigen Diagnosen gemäß Goldstandard .....	41
5.3.1.1	Vergleich konventioneller Ausstrich vs. CytoRich®- Gruppe .....	41
5.3.1.2	CytoRich®- Subgruppenanalyse .....	42
5.3.2	Zytopathologische Qualitätsbeurteilung der Gewebeproben .....	43
5.3.3	Vergleich der zytopathologischen Qualitätseinschätzung mit der endgültigen Diagnose.....	44
5.3.3.1	Vergleich unabhängig der Prozessierungsmethode .....	44
5.3.3.2	Vergleich der zytopathologisch als "gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode.....	46
5.3.3.3	Vergleich der zytopathologisch als "nicht gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode.....	48
5.4.	Testergebnisse .....	50
5.4.1	Diagnostische Wertigkeit der zytologischen Diagnose der endo- sonographischen Feinnadelpunktion in der Dignitätsbeurteilung .....	50
5.4.1.1	Gesamtergebnis aller diagnostischen Feinnadelpunktionen .....	50
5.4.1.2	Ergebnis der diagnostischen Feinnadelpunktionen beim konven- tionellen Ausstrich .....	51
5.4.1.3	Ergebnis der diagnostischen Feinnadelpunktionen bei der Ethanol- basierten Fixierung.....	52
5.4.1.4	Vergleich der Ergebnisse beider Konservierungsmethoden.....	53
5.4.2	Vergleich der Prozessierungsmethode bei Raumforderungen ohne zystische Anteile .....	53
5.4.3	Raumforderungen mit zystischen Anteilen .....	54
5.4.3.1	Vergleich der diagnostischen Wertigkeit anteilig zystischer Läsionen unabhängig der Prozessierungsmethode.....	54
5.4.3.2	Vergleich der diagnostischen Wertigkeit bei Raumforderungen mit	

zystischen Anteilen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode .....	55
5.4.4 Ergebnisse der diagnostischen Feinnadelpunktionen in Abhängigkeit vom Erfahrungswert des Pathologen im Umgang mit CytoRich® .....	56
5.4.4.1 Ergebnisse der diagnostischen Feinnadelpunktionen der ersten Hälfte der CytoRich®- Gruppe .....	57
5.4.4.2 Ergebnisse der diagnostischen Feinnadelpunktionen der zweiten Hälfte der CytoRich®- Gruppe .....	58
5.4.4.3 Vergleich der Subgruppen.....	58
5.5 Klinische Interpretation der Pap III-Kategorie .....	59
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>61</b>
6.1 Ergebnisse .....	61
6.1.1 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der Feinnadelpunktionen beider Transportmedien .....	62
6.1.2 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der Feinnadelpunktion in Abhängigkeit dem Existenz zystischer Anteile und der Prozessierungsmethode.....	64
6.1.3 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der CytoRich®- Subgruppen in Abhängigkeit der Erfahrung des Pathologen...	66
6.2 Einflussfaktoren .....	67
6.2.1 Patientenkollektiv.....	67
6.1.2 Materialentnahme und Beurteilung.....	68
6.3 Möglichkeiten der Optimierung der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der EUS- FNP.....	71
6.4 Stärken und Schwächen- Analyse .....	74
<b>7 Schlussfolgerungen .....</b>	<b>76</b>
<b>8 Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>9 Anhang .....</b>	<b>96</b>
9.1 Tabellenverzeichnis.....	96
9.2 Abbildungsverzeichnis.....	100
9.3 Tabellarischer Lebenslauf .....	102
9.4 Danksagung .....	106

9.5	Ehrenwörtliche Erklärung .....	107
-----	--------------------------------	-----

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CA 125	Cancer-Antigen 125
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CR®	CytoRich®
EUS	Endoskopischer Ultraschall
EUS-FNP	Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion
FNP	Feinnadelpunktion
FNP-	Negatives Ergebnis der Feinnadelpunktion bzgl. eines Malignoms
FNP+	Positives Ergebnis der Feinnadelpunktion bzgl. eines Malignoms
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
IPMN	Intraduktale papillär- muzinöse Neoplasie
Ki- Ras	Englisch, Kirsten rat sarcoma viral oncogene
Ki67	Kiel 67, Proliferationsmarker
KK	Korrektklassifikationsrate
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
MEN1- Syndrom	Multiple endokrine Neoplasie Typ I, Wermer- Syndrom
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MZN	Muzinös zystische Neoplasie
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OT	Objektträger
pNET	Pankreatische endokrine Neoplasien
PAP	Papanicolaou-Abstrich
PPW	Positiv prädiktiver Wert
p16	(Tumor) Protein 16
p21	(Tumor) Protein 21



p53	(Tumor) Protein 53
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung, Firmenname
SD	standard deviation, Standardabweichung
SMA	Seröses mikrozystisches Adenom
SPN	Solid-pseudopapilläre Neoplasie
SOLA	Seröses oligozystisches oder makrozystisches Adenom
SZN	Serös zystische Neoplasie
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
VIPome	Vasoaktives intestinales Peptid- produzierender Tumor

## 1 Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziel:** Das duktale Adenokarzinom macht rund 85 % aller Karzinome des Pankreas aus (Reissfelder et al. 2007). Aufgrund der meist unspezifischen Symptomatik (Stapley et al. 2012) und frühen Metastasierung dieses Malignoms liegen Inzidenz und Mortalität erschreckend nah bei einander (Seufferlein et al 2014). Beim Auftreten von Pankreasraumforderungen ist eine schnelle und sichere Diagnosestellung zu forcieren. In dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob CytoRich® im Vergleich zum konventionellen Ausstrich eine Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion bewirkt. Die Beurteilung zystischer Raumforderungen wird in der Literatur als besonders schwierig bewertet. Deshalb führten wir zusätzlich eine Subgruppenanalyse anteilig zystischer Raumforderungen durch. Diese soll in die Bewertung von CytoRich® einfließen. Des Weiteren soll untersucht werden, ob eine Änderung der zytologischen Qualität der Gewebeproben durch die unterschiedliche Materialaufbereitung zu beobachten ist. Ob die diagnostische Wertigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion von der Erfahrung des Pathologen im Umgang mit der neuen Konservierungsmethode abhängig ist, ist ebenfalls Bestandteil dieser Arbeit.

**Material und Methoden:** Die prospektiv gesammelten Daten der Patienten, die zwischen dem 01.01.2008 und 30.04.2014 im Bereich des Pankreas einer endoskopischen Untersuchung mit Feinnadelpunktion am Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena unterzogen wurden, wurden retrolektiv ausgewertet. Als Goldstandard wurde das Vorhandensein eines histologischen Befundes nach Laparotomie und Pankreasresektion oder die 12- monatige Verlaufsbeobachtung festgelegt. Patienten, bei denen der Goldstandard nicht erhoben werden konnte, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die beiden Prozessierungsmethoden wurden mittels ihrer Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert sowie Korrektklassifikationsrate hinsichtlich der Tumordiagnose bewertet. Als signifikant wurde ein p-Wert von  $\leq 0,05$  im zweiseitigen Test angenommen.

**Ergebnisse:** 172 vollständige Patientendatensätze wurden ausgewertet. Von den Gewebeproben wurden 89 als Ausstrichpräparate und 83 in CytoRich® konserviert ins Institut für Pathologie der FSU Jena versendet. Es wurden 107 Malignome (62,2 %), darunter 87 duktale Adenokarzinome (81,3 %), 12 Neuroendokrine Tumore (11,2 %) und 8 anderer Entität (7,5 %) diagnostiziert. Chronische Pankreatitis (n= 43; 66,2 %), Zystische Adenome (n = 7; 10,8 %) und 5 Seitengang-IPMN (7,7 %) waren am häufigsten unter den 65 als benigne eingestufteten Gewebeproben zu finden. Es konnte eine signifikante Anhebung der Sensitivität von 67,2 % auf 87,8 % ( $p = 0,0207$ ), der Spezifität von 87,1 % auf 100 % ( $p = 0,0465$ ), des negativen Vorhersagewertes von 58,7 % auf 85 % ( $p = 0,0091$ ) und der Korrektklassifikationsrate von 74,2 % auf 92,8 % ( $p = 0,0012$ ) bei der Ethanol-basierten Fixierung nachgewiesen werden. Mit 28,1 % (25/89) in der OT- Gruppe zu 21,7 % (18/83) in der CR®- Gruppe sind die mäßig bis unzureichend bewerteten Punktaten annähernd gleich verteilt. Die 41 Gewebeproben der ersten Hälfte der CytoRich®- Gruppe weisen verglichen mit den 42 Patienten in der zweiten Hälfte der CytoRich® Gruppe, die gleiche Spezifität und positiven Vorhersagewert von je 100 % auf. Auch Sensitivität mit 84,6 % zu 91,3 %, negativer Vorhersagewert mit 78,9 % zu 90,5 % und Korrektklassifikationsrate von 90,2 % zu 95,2 % zeigen keinen signifikanten Unterschied.

**Schlussfolgerung:** Die Auswertung von 172 Patienten zeigt, dass der Wechsel vom konventionellen Ausstrich zu CytoRich® eine signifikante Anhebung der Sensitivität, Spezifität, des negativen Vorhersagewertes und der Korrektklassifikationsrate bewirkt. In der zytopathologischen Beurteilung der Qualität der Gewebeproben ergibt sich nach dem Wechsel der Materialaufbereitung keine nennenswerte Änderung. Die ähnlichen Ergebnisse der ersten und zweiten Hälfte der CytoRich®- Gruppe zeigen, dass CytoRich® einfach anzuwenden ist. Die Umstellung auf CytoRich® als Prozessierungsmethode ist ohne eine Reduktion der Testindikatoren möglich. Wenn die Resultate dieser Arbeit durch weitere Untersuchungen bestätigt werden können, kann CytoRich® einen neuen, preiswerten Standard darstellen. Ziel ist die Reduktion unnötiger operativer Resektionen des Pankreas mit Mortalitätsraten zwischen 3 und 15 % (Schäfer et al. 2002).

## 2 Einleitung

### 2.1 Klinischer Hintergrund

Das duktale Adenokarzinom macht ca. 85 % aller Karzinome der Bauchspeicheldrüse aus (Reissfelder et al. 2007). Rund 8.550 Männer und 8.580 Frauen erkrankten 2014 und 16.615 Menschen verstarben im selben Jahr in Deutschland am Pankreaskarzinom. ([https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html)26.01.2018).

Aufgrund der meist unspezifischen Symptomatik (Stapley et al. 2012) und frühen Metastasierung des dukталen Adenokarzinoms des Pankreas liegen Inzidenz und Mortalität erschreckend nah beieinander (Seufferlein et al 2014) (Abb.1). Nach Diagnosestellung liegt das mediane Überleben zwischen 3 und 6 Monaten (Ghaneh et al. 2008).

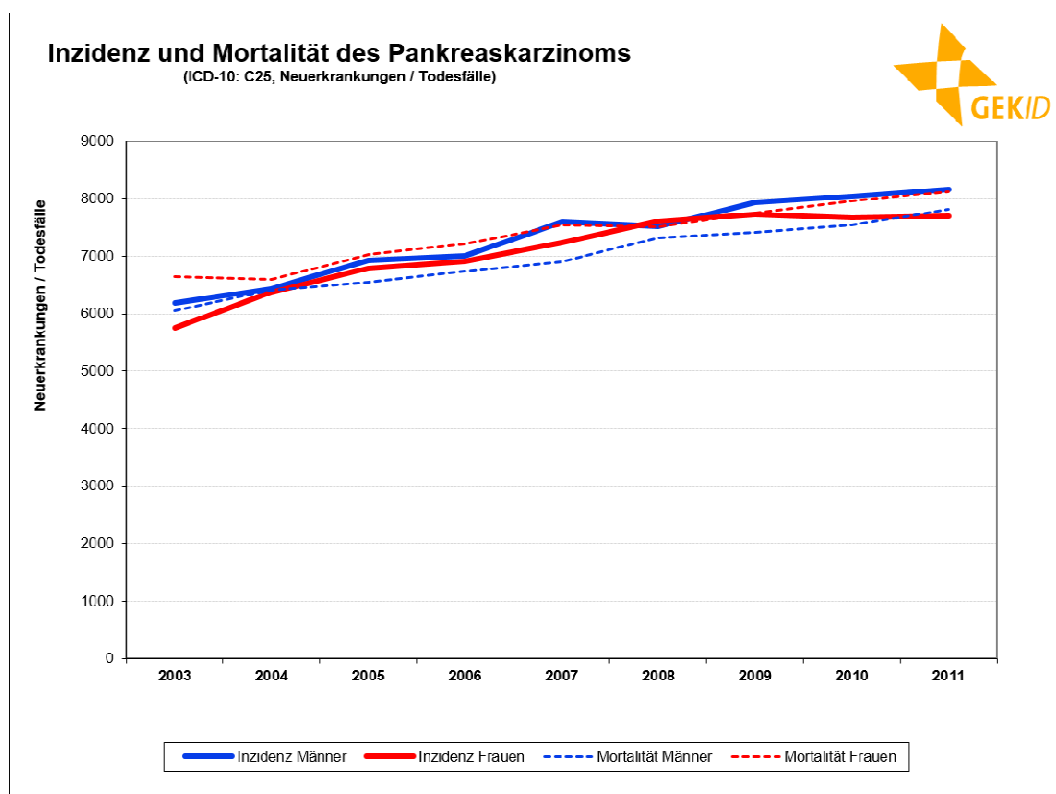


Abbildung 1: Hochrechnung des Instituts für Krebsepidemiologie e.V., Lübeck 05/2014.  
URL:<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html#ID0E4C> (26.01.2018)

Trotz verbesserter perioperativer Intensivpflege hat die operative Entfernung des Pankreas weiterhin eine hohe Morbidität mit 30 und 55 % und weist Mortalitätsraten zwischen 3 und 15 % (Schäfer et al. 2002) auf.

All dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer sicheren Dignitätsbeurteilung beim Auftreten von Raumforderungen im Bereich des Pankreas.

Die konventionelle Ultraschalluntersuchung stößt hier durch Meteorismus und Adipositas häufig an ihre Grenzen und ist zur Materialgewinnung eher ungeeignet. Andere bildgebende Verfahren wie Computertomographie und Kernspintomographie zeichnen sich durch eine hohe Verfügbarkeit und die zusätzliche Darstellung des gesamten Abdomens und die Beziehung des Pankreas zu seinen Nachbarorganen aus. Jedoch bei Tumoren kleiner 25 mm ist die erreichte Genauigkeit dieser Methoden nicht ausreichend und ermöglicht keine Gewebeprobeentnahme, die zur sicheren Entitätsbestimmung unabdingbar ist (Seitz et al 2008).

Nach literarischer Ersterwähnung der endosonographischen Darstellung des Verdauungstraktes Anfang der 80er Jahre durch Strohm et al. (1980) und Dimagno et al. (1982) erbrachte die Kooperation von Picker mit der Firma Pentax fast ein Jahrzehnt später ein longitudinales Echoendoskop mit miniaturisiertem Konvexschallkopf und Arbeitskanal (Vilman et al. 1991) (Abb. 2). Diese verfügen zwar nur über ein eingeschränktes Abbildungsvermögen von 90 bis 120°, ermöglichen aber eine Übertragung der endosonographischen Punktion in Echtzeit.



Abbildung 2: Longitudinales Echoendoskop EG 3870 UTK (Hitachi/Pentax) mit ausgefahrener Feinnadel im Arbeitskanal.URL:  
<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%&cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de>. (01.02.2018)

Dies bahnte den Weg für die endosonographische Feinnadelpunktion, über die Rex et al. (1991) und Wiersema et al. (1992) als erstes Bericht erstatteten. Trotz der stetigen Weiterentwicklung der anderen bildgebenden Verfahren und Methoden zur Gewinnung von Gewebeproben aus dem Bereich des Pankreas, etablierte sich die Feinnadelpunktion im Rahmen der interventionellen Endosonographie als Standardverfahren zur Tumordetektion (Bergeron et al. 2015). Die hochfrequenten Ultraschallumwandler mit ihrem hohen Auflösungsvermögen sind an der Spitze der flexiblen Endoskope eingebaut. Durch die enge Lagebeziehung zum untersuchten Bereich sind detaillierte Abbildungen anatomischer Gegebenheiten unter 1 mm möglich.

Wie Baek et al. (2015), Südhoff et al. (2004) oder auch Moehler et al. (2011) postulieren, zeichnet sie sich nebeneiner niedrigen Komplikationsrate vor allem

auch durch eine hohe Spezifität und einem hohen positiven Vorhersagewert aus. Ebenso stellt die preisgünstige Durchführbarkeit, die Harewood und Wiersema (2001) in ihrer Arbeit belegen, einen weiteren nicht vernachlässigbaren Aspekt dar.

Touchefeu et al. (2009) unterstreichen in ihrer Arbeit den direkten Einfluss der endosonographischen Feinnadelpunktion auf das weitere Patientenmanagement, auch bei unzureichenden Punktionsergebnissen wie Sun et al. (2015) belegen.

Die Sensitivität der endosonographischen Feinnadelpunktion wird in der Literatur mit maximal 79,2 % (Baek et al. 2015) angegeben. Die Optimierung der diagnostischen Wertigkeit und vor allem auch eine Verringerung der falsch negativen Punktionsergebnisse dieser Untersuchungsmethode ist notwendig. Ob die Materialaufbereitung durch eine Konservierungslösung auf Alkoholbasis (CytoRich®) im Vergleich zum konventionellen Ausstrich auf dem Objektträger eine Möglichkeit zur Verbesserung darstellt, ist Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit.

## **2.2 Raumforderungen des Pankreas**

Raumforderungen im Bereich des Pankreas sind bis zum eindeutigen Beweis des Gegenteils primär als suspekt zu werten. Eine Abgrenzung ermöglicht die Einteilung in solide und zystische Prozesse. Für eine individualisierte, optimierte Therapieplanung ist eine genaue histologische Klassifikation essenziell.

### **2.2.1 Solide Raumforderungen des exokrinen Pankreas**

#### **2.2.1.1 Das duktale Adenokarzinom**

##### Epidemiologie

Diese geschlechtsunspezifische Erkrankung, deren Inzidenz in Deutschland auf etwa 15.000/ Jahr geschätzt wird, betrifft vor allem Menschen im höheren Lebensalter (Hörsch et al. 2016). Das mittlere Erkrankungsalter der Männer liegt mit 70 Jahren sechs Jahre unter dem der Frauen. Bei den Krebsneuerkrankungen rangiert es mit Platz 9 bei den männlichen und Platz 7 bei den weiblichen Erkrankten allenfalls auf den mittleren Rängen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 8 % (Abb. 3), welches durch die frühe

## Einleitung

Metastasierung und späte Diagnosestellung verursacht wird (Seufferlein et al. 2014). Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist mit 70 % vor allem in Bereich des Kopfes und Prozessus uncinatus lokalisiert. Weitere 20 % befinden sich im Bereich des Corpus (Messmann 2011). Die insgesamt sehr seltenen Pankreasschwanzkarzinome haben aufgrund des meist fehlenden Ikterus und späteren Auftretens von Symptomen eine noch deutlich schlechtere Prognose.

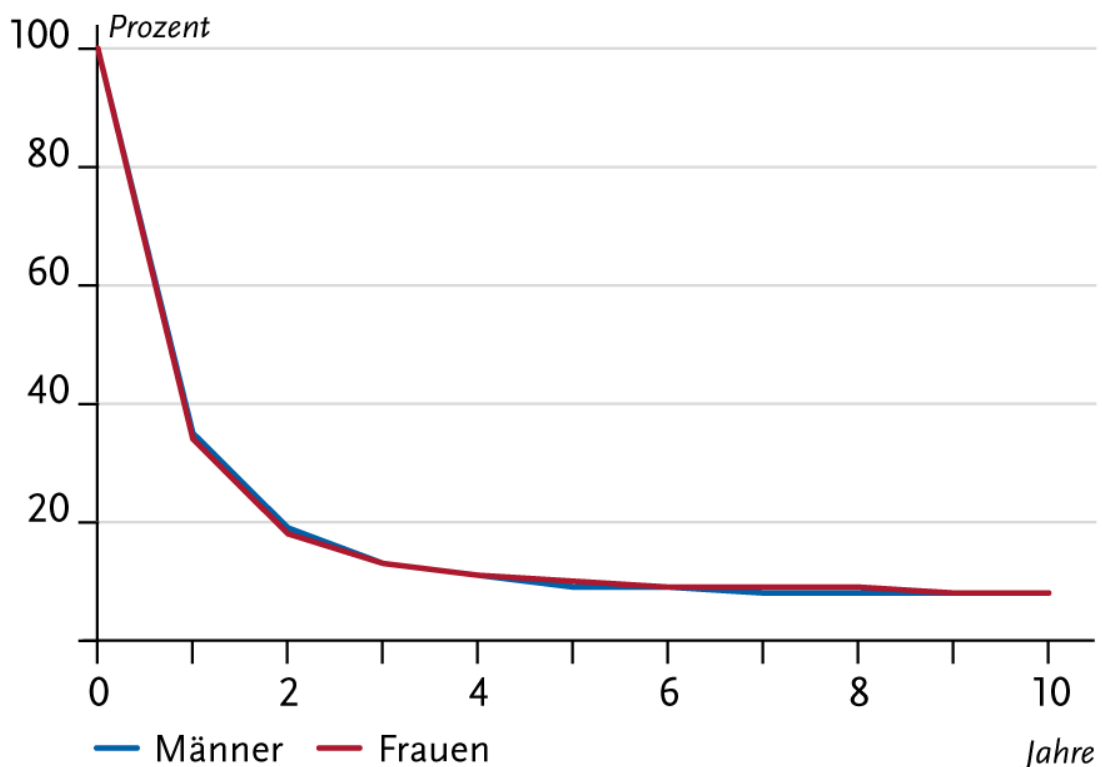


Abbildung 3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, Deutschland 2013 bis 2014.

URL:[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs\\_node.html;jsessionid=312A1D5C432C](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html;jsessionid=312A1D5C432C) (01.02.2018)

### Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der Entstehung des dukталen Pankreasadenokarzinoms ist nach wie vor nicht geklärt. Zu den gesicherten Risikofaktoren zählen neben dem Rauchen (Muscat et al. 1997), eine fettreiche Ernährung und die damit häufig verbundene Adipositas (Berrington de Gonzalez et al. 2003). Auch Diabetiker



haben ein doppelt so hohes Risiko für die Erkrankung an einem bösartigen Bauchspeicheldrüsentumor. Ebenfalls steigt das Risiko auf 4 % nach 20 Jahren chronischer Pankreatitis (Lowenfels et al. 1993).

Worin Auszeichnungsmerkmale dieses Malignoms wie das aggressive Wachstum und die frühe Metastasierung begründet sind, ist bis heute nicht vollständig verstanden. Man nimmt an, dass sich Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen über die Zeit akkumulieren. Daraus resultiert die Entstehung von Präkanzerosen aus präneoplastischen Läsionen wie Hyper- und Dysplasien. Verschiedene molekularbiologische Studien und Untersuchungen verweisen hier vor allem auf Mutationen des Ki-RAS-Onkogens und der Tumorsuppressorgene p53, p21, p16, DPC4 und BRCA2 (Hörsch et al. 2016, Messmann 2011).

### Symptome und Diagnostik

Patienten mit oder ohne unklare Beschwerdesymptomatik wie epigastrische Schmerzen, Gewichtsverlust und gegebenenfalls Ikterus werden häufig einem transabdominellen Ultraschall unterzogen. Durch Meteorismus und Adipositas sind die Grenzen der Beurteilbarkeit des biliopankreatischen Systems schnell erreicht. Auch zur Materialgewinnung ist die konventionelle Ultraschalluntersuchung eher ungeeignet (Seitz et al. 2008). So kommen anschließend weitere bildgebenden Verfahren wie die Multidetektor-Computertomographie oder MRT zum Einsatz bei denen gehäuft fokale Veränderungen im Pankreas erkannt werden. Sie sind zwar für eine gleichzeitige Ausbreitungsdiagnostik und somit zur Stadieneinteilung potenzieller Tumore (Tab.1) (Messmann 2011) unerlässlich. Eine histologische Diagnosestellung ist hierdurch jedoch nicht möglich. Auch laborchemisch ist durch die sogenannten Tumormarker CA 19-9 und CEA noch keine sichere Unterscheidung zur Differenzialdiagnose chronische Pankreatitis möglich (Hörsch et al. 2016, Messmann 2011). Für die weitere Abklärung dargestellter fokaler Pankreasläsionen ist die Endosonographie das Verfahren der Wahl (Seitz et al. 2008). Sie ermöglicht mithilfe der Feinnadelpunktion eine Gewebeprobeentnahme und somit eine zytologische Differenzierung. Diese ist für die Therapieentscheidung unerlässlich (Messmann 2011).

## Einleitung

<b>Stadien nach UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Resektabilität</b>	<b>Medianes Überleben (Monate)</b>	<b>5- Jahres-Überleben (%)</b>
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ, resektabel	NV	NV
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0	Lokal begrenzt, resektabel	24-42	31-39
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0	Lokal begrenzt, resektabel	20-26	22-27
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0	M0	Lokal invasiv, resektabel, ggf. borderline resektabel wenn ausgedehntes T3	15-30	16-25
<b>Stadium IIB</b>	T1-3	N1	M0	Lokal invasiv, resektabel, ggf. borderline resektabel wenn ausgedehntes T3	12-21	8-10
<b>Stadium III</b>	T4	Jedes N	M0	Lokal fortgeschritten, borderline resektabel oder nicht resektabel	11-14	0-7
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1	Fernmetastasen, palliativ	5-12	0-4

Tabelle 1: Stadieneinteilung des dukalen Adenokarzinoms des Pankreas nach UICC Klassifikation. <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv-trillium-krebsmedizin/trillium-krebsmedizin-ausgaben-2014/heft-32014/chirurgische-therapie-des-pankreaskarzinoms-ein-update/html-version.html?L=0> (02.02.2018)

### **2.2.1.2 Weitere solide Tumore der Bauchspeicheldrüse**

Andere solide Tumorerkrankungen als das eben beschriebene duktales Adenokarzinom des Pankreas sind selten. Die in der Endosonographie ersichtlichen Unterschiede in der Echogenität und Perfusion geben Hinweise auf die Entität des vorliegenden Tumors. Operationsindikation und auch Prognose weichen im Vergleich jedoch deutlich ab. Bei Morbiditätsraten zwischen 30 und 55 % und Mortalitätsraten zwischen 3 und 15 % bei der operativen Entfernung des Pankreas (Schäfer et al. 2002) ist eine möglichst genaue präoperative Differenzierung der Tumore bedeutsam. Dies ist wiederum nur durch eine Gewebeprobeentnahme meist im Rahmen einer endosonographischen Untersuchung möglich und unterstreicht die Bedeutung zytopathologischen Differenzierung.

#### *Pankreatische neuroendokrine Neoplasien (pNET)*

Pankreatische neuroendokrine Neoplasien repräsentieren ca. 1 bis 2 % aller soliden Pankreastumore und entwickeln sich aus den endokrinen Zellen des Pankreas (Heitz 2004). Sie treten ohne geschlechtsspezifische Häufung fast ausschließlich im Erwachsenenalter auf. Im Rahmen des MEN1- Syndroms zeigt sich ein erhöhtes Auftreten bei einer bestehenden Prävalenz kleiner 1 zu 100.000. Krankheitssymptome entstehen durch eine vermehrte Hormonproduktion in Abhängigkeit von der funktionellen Differenzierung der Ursprungszelle. Maximal bei der Hälfte der diagnostizierten Tumore treten Symptome auf. Hierzu zählen das zu über 90 % benigne Insulinom sowie die meist als maligne einzustufenden Gastrinome, VIPome und Glukagonome. Aufgrund derer geringen Wachstumstendenz und späten Metastasierung wird ein mittleres Überleben von mehr als vier Jahren erreicht.

Es handelt sich in der Regel um abgegrenzte, solitäre, rundliche Geschwüre, welche ohne bevorzugte Lokalisation im gesamten Pankreas auftreten können. Sie weisen Durchmesser von 10 bis 40 mm auf (Klöppel 2013). Eine immunhistologische Differenzierung zum duktales Adenokarzinom gelingt durch den Nachweis von Synaptophysin, NSE und Chromogranin A. Letzteres ist auch oft serologisch erhöht festzustellen (Streetz und Karges 2013). Endosonographisch weisen sie im Vergleich zum übrigen Pankreasgewebe

## Einleitung

eine feinere Parenchymstruktur und verminderte Echogenität auf. Nach Kontrastmittelapplikation zeigen sie gehäuft ein deutliches Anfluten (Sievert et al. 2007). Seit 2010 sind laut WHO-Klassifikation alle pNET als potenziell maligne einzustufen (Tab. 2). Neben dem histologischen Differenzierungsgrad und der ebenfalls gebräuchlichen TNM-Klassifikation sind mikroskopisch nachweisbare Gefäßinvasion und die hormonelle Aktivität bei der Prognoseeinschätzung von Bedeutung (Klöppel 2013).

Neuroendokriner Tumor		
NET	G1 (Karzinoid)	Ki67 < 2%
NET	G2*	Ki67 2- 20%
Neuroendokrines Karzinom		
NEC	G3	Ki67 > 20%
Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom		
MANEC	G3	
Hyperplastische und präneoplastische Läsionen		

\* Im seltenen Falle eines NET mit einem Ki67/ MIB1- Index kann dieser primär gut differenzierte Tumor den Grad „G3“ erhalten

Tabelle 2: WHO- Klassifikation 2010 der pankreatischen neuroendokrinen Tumore.  
Klöppel 2013.

### Azinuszellkarzinome

Obwohl das Gewebe der Bauchspeicheldrüse zu über 80 % aus Azinuszellen besteht, haben maximal 1 bis 2 % der Karzinome darin ihren Ursprung. Azinuszellkarzinome treten vergleichsweise doppelt bis vierfach so häufig bei Männern auf und werden vor allem in der sechsten Lebensdekade diagnostiziert. Sie können jedoch in jedem Lebensalter auftreten. Im Kindesalter haben sie mit 15 % einen deutlich höheren Anteil an den tumorösen Erkrankungen des Pankreas. Bei unter 1 : 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr

liegt das mediane Überleben aller Patienten zwischen 18 und 33 Monate (Wisnoski et al. 2008).

Es handelt sich um zellreiche, weiche, meist scharf abzugrenzende, umkapselte Tumore mit zentralen hämorrhagischen Nekrosezonen. Diese können wie Zysten imponieren. Eine immunhistologische Abgrenzung zum duktalem Adenokarzinom erfolgt hier meist durch den fehlenden Nachweis oder allenfalls fokale Positivität für die Marker CEA, CA 19-9, CA 125 und MUC1. Auch neuroendokrine Anteile sind nicht auszuschließen (Sigel und Klimstra 2013).

Trotz ihrer enormen Größe von 60 bis 100 mm und dem Vorliegen von Fernmetastasierung bei über 2/3 der Patienten bei Erstdiagnose fehlt häufig das wegweisende Symptom des Ikterus. Das ist wahrscheinlich auf die gehäufte Lokalisation im Corpus- bzw. Cauda pancreaticus und die Weichheit der Tumorzellen zurückzuführen (Tatli et al. 2005). Neben den unspezifischen Symptomen wie Völlegefühl und Gewichtsverlust zeigen sich bei ca. der Hälfte der erkrankten Patienten diffuse subkutane Fettgewebsnekrosen, periphere Eosinophilie und unspezifische Gelenkbeschwerden im Rahmen eines Lipase-Hypersekretionssyndroms (Lutz 2013).

### Pankreasmetastasen

Obwohl das Pankreas nicht als typische Lokalisation für Filiae eines entfernten Primärtumors zu werten ist, sollte diese Möglichkeit bei entsprechender Anamnese beim Auftreten einer soliden Raumforderung Berücksichtigung finden.

In der Literatur findet man Fallberichte und kleinere Studien, die vor allem beim Vorliegen eines Nierenzellkarzinoms, malignen Melanoms oder Karzinomen der Brust, Lunge und des Kolons an eine Metastasierung in das Pankreas und eine mögliche kurative Resektion denken lassen sollten (Bahra et al. 2008, Haas 2012).

### Primäre Lymphome des Pankreas (PPL)

Bei Primären Lymphomen des Pankreas handelt es sich um extranodale maligne Non-Hodgkin-Lymphome, die nur ein Prozent aller extranodalen Lymphome und ca. 0,7 % aller malignen Pankreastumoren darstellen.

Feingeweblich sind es meist B-Zell-Lymphome unterschiedlicher Subtypen. Das Caput des Pankreas ist die häufigste Lokalisation der meist großlumigen Tumore. Deshalb kann eine Beschwerdesymptomatik mit Verschlussikterus gleich dem prognostisch deutlich ungünstigeren Pankreaskarzinom entstehen. Auch laborchemisch sind daher Erhöhungen von CA- 19- 9 und CEA möglich (Sun et al. 2010 und Hamm et al. 1998).

### **2.2.2 Zystische Raumforderungen des Pankreas**

Nur ca. 10 % aller Pankreasläsionen zeichnen sich durch zystische Anteile aus. Aufgrund des unterschiedlichen Malignitätspotentials der einzelnen zystischen Läsionen ist zwingend eine genaue Differenzierung dieser sehr heterogenen Gruppe notwendig. Diese gelingt unter anderem durch den in Abbildung 4 dargestellten differenzialdiagnostischen Algorithmus zystischer Pankreasläsionen. Wichtige Bestandteile sind die Bestimmung von Viskosität, Amylase, Lipase, CA 19- 9 und CEA sowie die zytologischen Untersuchung des Zysteninhaltes im Rahmen einer interventionellen Endosonographie.

## Einleitung

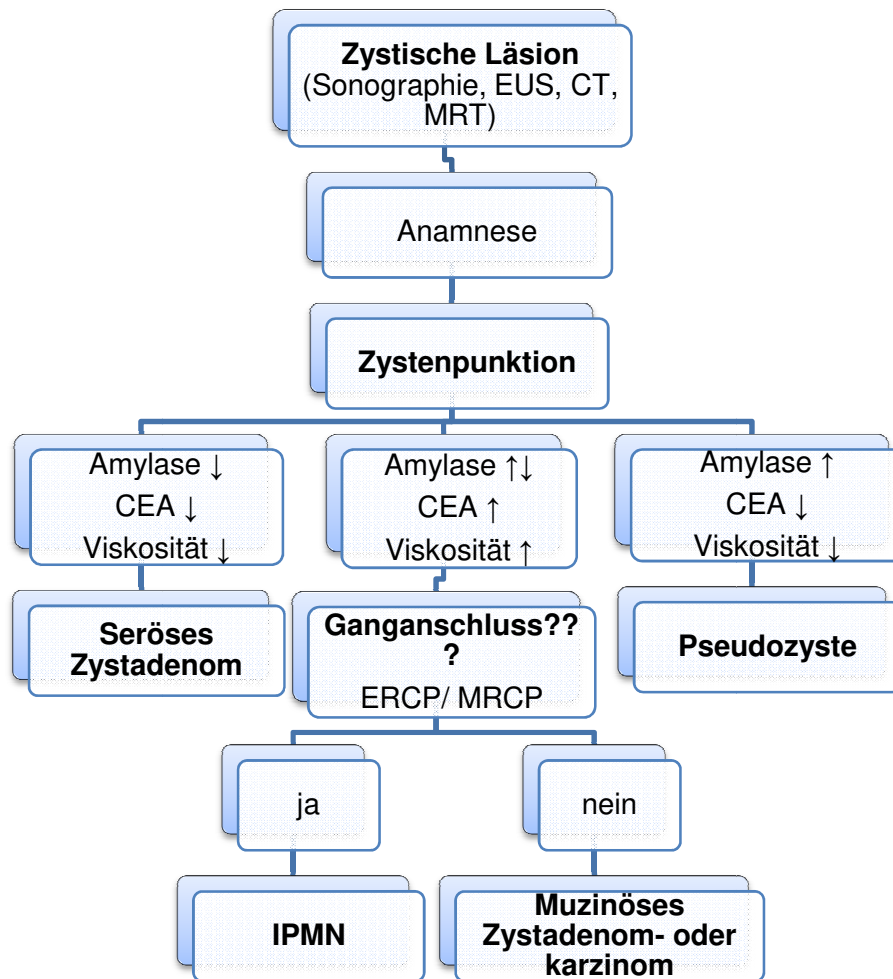


Abbildung 4: Möglicher differenzialdiagnostischer Algorithmus zystischer Pankreasläsionen. Ringel et al. 2011.

Auch weitere bildgebende Verfahren wie eine MRT in Kombination mit MRCP können der Klärung der Frage des Anschlusses an das Gangsystem dienen. Somit ist eine genauere Differenzierung unter Verzicht auf eine invasive retrograde Pankreatikographie möglich (Ringel et al. 2011).

Pankreaspseudozysten, die fast 90 % aller zystischen Pankreasläsionen ausmachen werden mit einer Prävalenz von 6 bis 18,5 % bei akuter Pankreatitis angegeben. Bei chronischer Pankreatitis liegt die Prävalenz zwischen 20 und 40 %, wobei hier vor allem eine ethyltoxische Genese das Auftreten von Pankreaspseudozysten zu verursachen scheint (70-78 %) (Ringel et al. 2011).

Intraduktale papillär- muzinöse Neoplasie (IPMN) sind mit knapp einem Drittel die häufigsten zystischen Läsionen der Bauchspeicheldrüse. Die von den Ausführungsgängen des Pankreas ausgehenden schleimhaltigen, zystischen

## Einleitung

Veränderungen können zu einer Verlegung des Lumens durch das typischerweise massiv produzierte Mucin führen. Es können Beschwerden entstehen, die denen einer chronischen Pankreatitis gleichen (Esposito et al. 2011). Man untergliedert die IPMN je nach betroffenen Gangsystem in *Hauptgang-* und *Seitengang- IPMN* (Tab. 3).

<b>Hauptgang- IPMN</b>	Zystischer Tumor und Erweiterung des Hauptpankreasgangs > 5 mm
<b>Seitengang- IPMN</b>	Zystischer Tumor im Bereich der Seitengänge des Ductus pancreaticus mit Kommunikation zum Nebengang, Hauptpankreasgang < 6 mm

Tabelle 3: Klinische Einteilung von Pankreashaupt- und Seitengang- IPMN. Siveke et al. 2013.

Es besteht eine allgemeine Empfehlung zur operativen Entfernung aller IPMNs vom Hauptgangtyp. Hingegen muss das Risiko einer malignen Entartung der Seitengang- IPMN, die bei weniger als 20 % beschrieben ist, nach den sogenannten Sendai-Kriterien (Tab. 4) individuell abgewogen werden (Siveke et al. 2013).

<b>Sendai-Kriterien für die Überwachung und Resektion von Seitengang-IPMN</b>
1) Asymptomatisch
2) Größe < 30 mm
3) Pankreashauptgang < 6 mm
4) Keine Noduli/ soliden Anteile

Tabelle 4: Sendai- Kriterien für die Überwachung und Resektion von Seitengang-IPMN. Siveke et al. 2013.



Ebenfalls kann eine Unterscheidung von serös zystischen und muzinös zystischen Neoplasien erfolgen. Die serös zystischen Neoplasien zeichnen sich durch die Produktion eines dünnflüssigen, klaren Sekretes aus und stellen meist (90 %) einen benignen Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten dar (Siveke et al. 2013, Huschitt und Siech 2007, Universitätsklinikum Heidelberg). Muzinös zystischen Neoplasien, die sich durch ihren schleimartigen Inhalt auszeichnen, treten aufgrund ihres entwicklungsgeschichtlichen Ursprungs aus der Keimdrüsenanlage geschlechtsspezifisch bei Frauen auf (Siveke et al. 2013). Sie stellen eine mögliche Präkanzerose dar, weshalb in jedem Fall eine chirurgische Resektion erfolgen sollte (Siveke et al. 2013, Universitätsklinikum Heidelberg, Uhl 2004). Die solid-pseudopapilären Neoplasie oder auch Frantz-Tumor stellt mit einem Anteil kleiner 5 % aller zystischen Geschwulste eine weitere Tumorentität des Pankreas dar, welche fast ausschließlich bei jungen Frauen (87 %) diagnostiziert wird (Esposito et al. 2011). Aufgrund des malignem Potenzials besteht auch hier die Indikation zur chirurgischen Resektion (El Nakeeb et al. 2013). Die sehr gute Prognose nach R0-Resektion spiegelt sich in der 5-Jahres- Überlebensrate von bis zu 95 % wieder (Bortscher et al. 2012).

### **3 Ziele der Arbeit**

Diese Studie vergleicht zwei unterschiedliche Prozessierungsmethoden endosonographisch entnommener Gewebeproben von Raumforderungen des Pankreas. Es wird die ethanolhaltigen Fixierungslösung CytoRich® mit dem konventionellen Ausstrich auf Objektträgern verglichen.

In erster Linie soll die diagnostische Aussagekraft der Feinnadelpunktion anhand der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen Vorhersagewertes sowie der Korrektklassifikationsrate in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode beurteilt werden. Als ein Teilaspekt der Studie soll herausgearbeitet werden, ob eine Prozessierungsmethode eine höhere diagnostische Wertigkeit bei endosonographisch gestützten Punktionen von Raumforderungen mit zystischen Anteilen hat.

Zum zweiten soll die zytopathologische Beurteilung der Qualität der erhaltenen Präparate in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode untersucht werden.

Drittens soll der Einfluss der Erfahrung des Pathologen im Umgang mit der neuen Prozessierungsmethode hinsichtlich der diagnostische Wertigkeit untersucht werden, um zu prüfen, ob eine relevante Lernkurve im Rahmen der Implementierung des neuen Verfahrens besteht.

## 4 Methodik

### 4.1 Studiendesign und Patienten

Wir erfassten insgesamt 202 Patienten, die am Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena zwischen dem 01.01.2008 und 30.04.2014 im Bereich des Pankreas einer endoskopischen Untersuchung mit Feinnadelpunktion unterzogen wurden. Als Goldstandard wurde das Vorliegen einer Histologie durch operative Eingriffe und die Verlaufsbeobachtung für ein Kalenderjahr definiert. Die Begründung des Nachbeobachtungszeitraums stellen die medianen Überlebensraten von 4 bis 6 Monaten nach Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms beim Fehlen einer chirurgischen Resektion (Kun-Chun et al. 2012 und Beger et al. 2008) dar. Bei Patienten, die wiederholt einer endosonographisch gestützten Probenentnahme zugeführt wurden, werteten wir nur das erste Ergebnis im Rahmen der Studie.

Nach Ausschluss von 30 Patienten mit unvollständigen Datensätzen wurden 172 Gewebeproben anhand ihrer unterschiedlicher Materialaufbereitung in eine Objektträger- und eine CytoRich®- Gruppe untergliedert. Durch den Vergleich der Testparameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert sowie die Korrekturklassifikationsrate wird die diagnostische Aussagekraft der endosonographischen Feinnadelpunktion in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode bewertet. Ob die Materialaufbereitung Einfluss auf die zytopathologische Qualität der Gewebeproben nimmt, wird ebenfalls durch den Vergleich beider Studiengruppen geprüft.

Zur Beurteilung des Einflusses der Erfahrung des Pathologen im Umgang mit der neuen Konservierungsmethode auf die diagnostische Wertigkeit erfolgt eine Zweiteilung innerhalb der CytoRich®- Gruppe in zwei gleichgroße Subgruppen. Somit soll das potenzielle Vorliegen einer Lernkurve geprüft werden (Abb. 5).

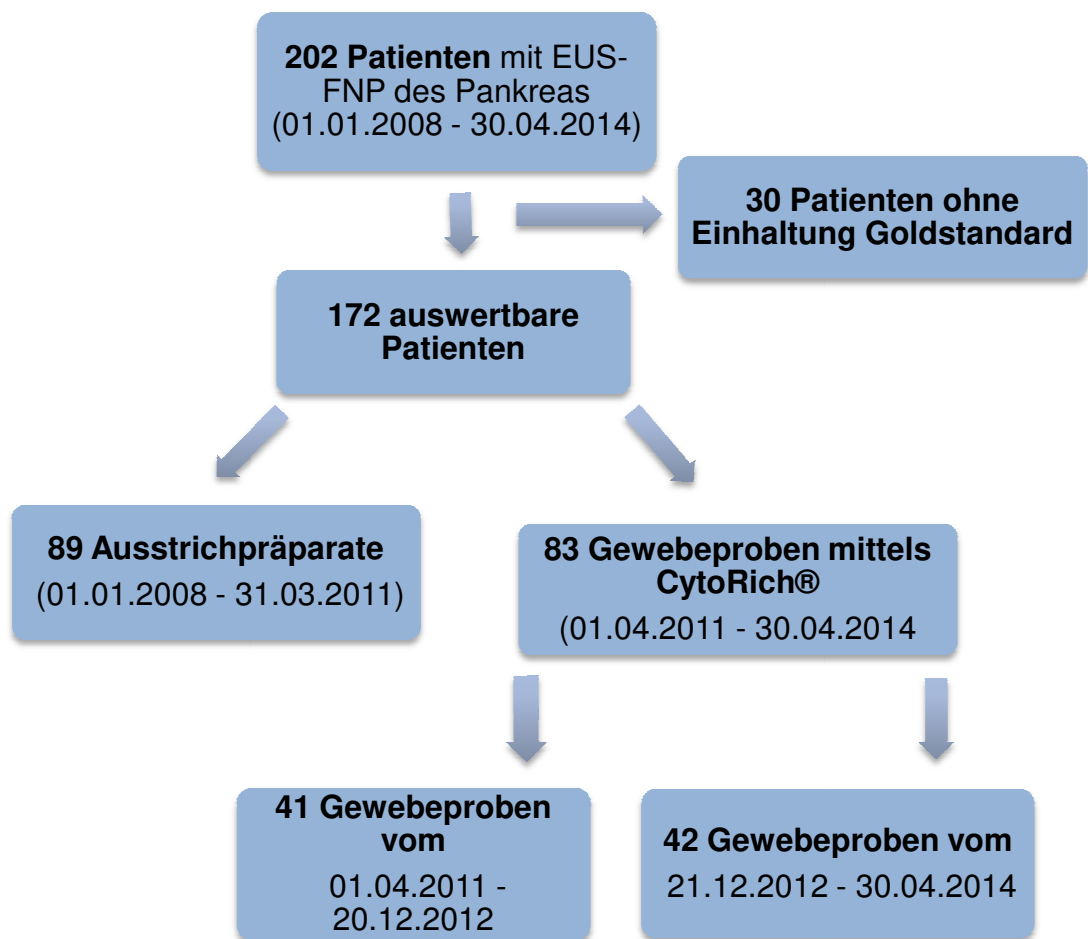


Abbildung 5: Patientenanzahl in der Studie.

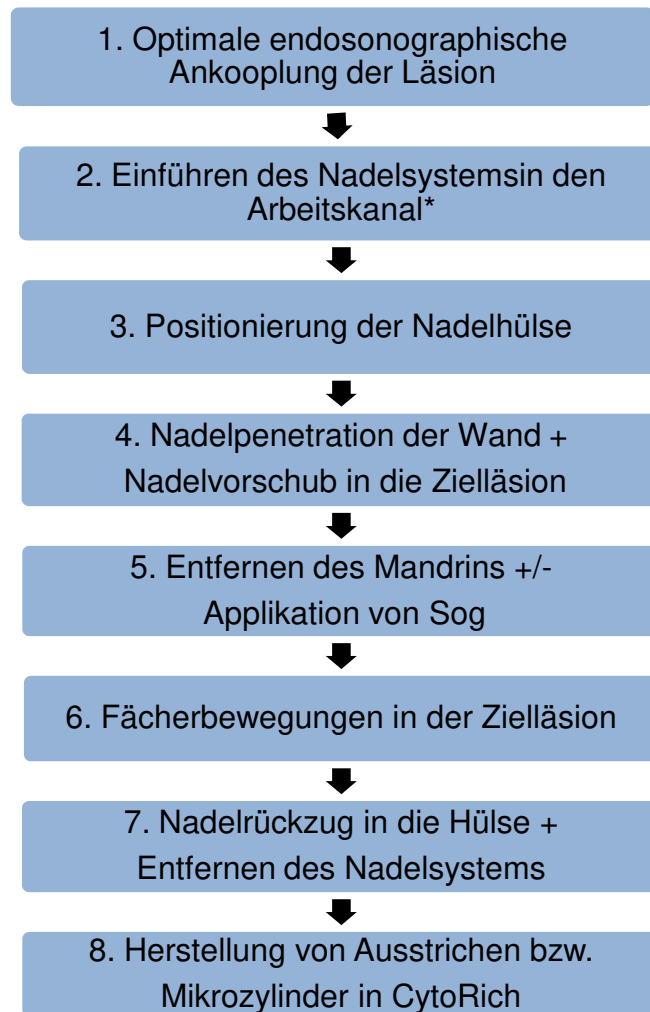
#### 4.2 Bildgebung und Materialgewinnung

Nach Aufklärung des Patienten und Ausschluss von Kontraindikationen erfolgte unter Sedierung mit Midazolam und/ oder Propofol in individuell angepasster Dosis die endosonographische Untersuchung durch mehrere endoskopisch erfahrene Untersucher in Linksseitenlage. Die Überwachung der Kreislagsituation wurde mittels Monitoring von Blutdruck, Puls und peripherer

Sauerstoffsättigung mittel Pulsoxymeter vorgenommen.

Die Einstellung des zu punktierenden Bereiches wurde ausschließlich mit dem longitudinalen Ultraschallechoendoskop GF UCT 180 mit EVIS Exerca II CV-180- Prozessor und Lichtquelle der Firma Olympus Europa SE & CO. KG (Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Zur Feinnadelpunktion wurden Expect TM 22G-Nadeln der Firma Boston Scientific (Düsseldorf, Deutschland) verwendet. Zur Punktion von Raumforderungen im Bereich des Pankreaskopfes oder des Processus uncinatus erfolgte die Platzierung des Ultraschallumwandlers des Endoskops im Duodenum. Transgastrale Punktionen wurden hingegen bei Tumoren im Pankreaskorpus bzw. -schwanz ausgeführt. Nach Einstellung der zu untersuchenden Läsion mit dem Echoendoskop und der Herstellung eines festen Kontaktes des Ultraschallkopfes zur inneren Wand, wurde die Nadel in den Arbeitskanal eingeführt. Es folgte die Fixierung der Nadel im Arbeitskanal. Anschließend wurde die Nadelhülle durch Variation des Längenadapters so positioniert, dass gerade ihre bildliche Darstellung sichtbar wurde und den Arbeitskanal am distalen Ende um ungefähr 5 mm überragte. Durch Lösen der Feststellschraube erfolgte die Nadelpenetration der Raumforderung. Die Entfernung und Sicherung des Mandrins auf einer sterilen Unterlage wurde durch die Assistenzperson durchgeführt. Nun folgte das Anreichen einer 10 bis 20 ml fassenden Spritze in der sich ein durch Wegehahn gesichertes Vakuum befand. Diese wurde auf die Punktionsnadel aufgeschraubt und mit Entstehung eines Unterdrucks nach Öffnung des Wegehahns folgte das mehrfache fächerartige Vorschieben der Punktionsnadel. Die genaue Beobachtung dieser Prozesse war durch die im Ultraschallbild sichtbaren Strukturen gewährleistet. Anschließend wurde der Unterdruck bei noch in der Läsion befindlichen Nadel aufgehoben. Danach folgten der Rückzug der Nadel, die Arretierung der Feststellschraube und die Entfernung der Punktionsvorrichtung aus dem Arbeitskanal. Mit unsterilen Kompressen zur Verhinderung von Umgebungskontamination wurde die Nadel in typischer Nachgreiftechnik durch das Assistenzpersonal entgegengenommen. Bei den in dieser Arbeit betrachteten Feinnadelpunktionen wurde durch den Untersucher die Anzahl der notwendigen Punktionen durch die Menge des gewonnenen Materials bestimmt (Abb.

[http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de. \(01.02.2018\).](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de. (01.02.2018).)



\* bei unzureichender Materialgewinnung Wiederholung Punkt 2 bis 8

Abbildung 6: Schematische Darstellung einer endosonographischen Feinnadelpunktion. URL:

[http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de. \(01.02.2018\)](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de. (01.02.2018))

### 4.3 Auftragen/ Übertragen auf das Trägermaterial

#### 4.3.1 Anfertigung eines Ausstriches

Unmittelbar nach der Entfernung von Blutkoageln erfolgt der konventionelle Ausstrich kleiner, heller, bröckeliger Anteile der entnommenen Gewebeprobe. Dies erfolgte durch geschultes Personal mithilfe eines zweiten Objektträgers (Abb. 7). Dadurch soll das Auftreten von Artefakten durch Antrocknen der Biopate verhindert und eine morphologische Beurteilung ermöglicht werden (Beyer 2008). Die Fixierung der Präparate wurde durch Lufttrocknung verwirklicht.

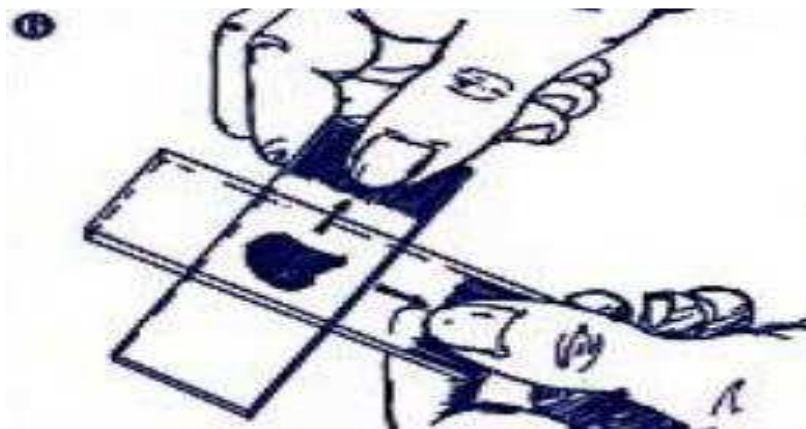


Abbildung 7: Skizze der Ausstrichmethode von Feinnadelpunktaten.

URL:<http://docplayer.org/62269607-Handbuch-fuer-einsender-entnahme-lagerung-und-transport-von-histologischem-und-zytologischem-material-zuweisung-zur-totenbeschau-und-obduktion.html> (30.03.2018)

#### 4.3.2 Materialtransport durch CytoRich®

Bei CytoRich® handelt es sich um eine wässrige Lösung aus denaturiertem Ethanol mit geringen Mengen von Methanol und Isopropanol. Die Fixierung kleiner Gewebezylinder erfolgt schnellstmöglich in auslaufsicheren Kunststoffbehältern (Abb. 8). Dadurch soll die Fixierung der gewonnenen Zellen unter Lyse der Erythrozyten ermöglicht werden. In Abhängigkeit der Qualität der Gewebezylinder wird neben der zytologischen auch eine histologische

Beurteilung, insbesondere von Pellets nach Zentrifugation möglich.



Abbildung 8: CytoRich® Red in gefüllten Kunststofftransportbehälter. URL: <http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/B9990802> (01.02.2018)

#### 4.4 Datenerhebung

Es erfolgte eine prospektive Datensammlung mit anschließender retroaktiver Auswertung. Dazu wurde die elektronische Dokumentation über das klinikinterne Betriebssystem SAP genutzt. Hier konnten die erhobenen Endoskopiebefunde in Form von PDF-Dateien und die Ergebnisse der pathologischen Beurteilung inklusive des verwendeten Trägermaterials eingesehen werden. Weiterhin erfolgte die 12 monatige Verlaufsbeobachtung durch Einsicht schriftlicher Befunde zusätzlich veranlasster Untersuchungen wie zum Beispiel Computertomographie oder Kernspintomographie. Auch Entlassungsbriefe erneuter stationärer Aufenthalte oder Befundauskunft durch den weiterbehandelnden Hausarzt wurden eingeschlossen.



#### **4.5 Erfasste Parameter**

Wir erfassten folgende biografische und klinische Daten:

1. Name, Geburtsdatum, Geschlecht
2. Datum der Punktion und Alter zum Zeitpunkt der Punktion
3. Diabetes mellitus und/ oder chronische Pankreatitis als Vorerkrankungen
4. Indikation der endosonographisch gestützten Feinnadelpunktion
5. Qualität des Punktates (durch den Zytologen erfasst)
6. Ergebnis der zytologischen Untersuchungen
7. Postoperativer histologischer Befund oder endgültige Diagnose anhand des klinischen Verlaufes

#### **4.6 Ausschlusskriterien**

Bei unzureichender Dokumentation essenzieller Parameter wie pathologische Befunde oder der weitere Verlauf der Erkrankung bzgl. des primären Endpunktes, wurden diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

#### **4.7 Die zytologische Beurteilung**

Die Auswertung aller Präparate wurde durch erfahrene Pathologen des Institutes für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität vorgenommen, die bei der interventionellen Endoskopie nicht anwesend waren. Die Mitteilung aller wesentlichen Informationen wie genaue Lokalisation der Feinnadelpunktion und klinische Verdachtsdiagnose erfolgte über die Mitgabe des endoskopischen Befundberichtes sowie einer detaillierten Fragestellung.

Die Befundauskunft wurde ebenfalls schriftlich und elektronisch durch einen Eintrag ins klinikinterne Betriebssystem SAP umgesetzt. Neben einem kurzen Eintrag über die Qualität des eingesendeten Materials und einer makroskopischen Beschreibung wurde dieses gemäß fünfstufiger Papanicolau-Skala (Pap-Skala) beurteilt (Tab. 5). Diese Einteilung ergibt sich nach der gleichnamigen histologischen Färbemethode bei der Hämatoxylin nach Harris, Orange G und Polychromlösung unter zwischenzeitiger Spülung mit Ethanol

nacheinander aufgebracht werden. Wenn nur unzureichend charakteristische Zellen im Präparat vorhanden waren, wurde es mit Pap 0 bewertet. PAP III beschreibt deutlich entzündlich veränderte Zellen, deren Einstufung in maligne oder benigne nicht sicher möglich ist. Die aktuell vorliegenden Datenlage berücksichtigend (Layfield et al. 2014), werteten wir die insgesamt 17 Gewebeproben mit der zytopathologischen Einstufung PAP III als maligne.

	<b>Zellbild</b>
<b>Pap I</b>	Normales Zellbild
<b>Pap II</b>	Durch Entzündung, Gewebealterung oder -regeneration entstandene Zellveränderungen
<b>Pap III</b>	Deutlich entzündlich veränderte Zellen. Es ist nicht sicher zu erkennen, ob die Veränderungen bösartig sind.
<b>Pap IV</b>	Schwere Zellveränderungen, Krebsvorstufe (Carcinoma in situ)
<b>Pap V</b>	Zellen eines malignen Tumors, der vermutlich in tiefere Gewebeschichten einwächst
<b>Pap 0</b>	Technisch unbrauchbares Präparat

Tabelle 5: Zytologische Einteilung nach PAP mit Einstufung in der Statistik. Original für Zervixabstrich. URL: [https://www.onmeda.de/behandlung/pap\\_test-pap-gruppe-i-bis-v-5823-2.html](https://www.onmeda.de/behandlung/pap_test-pap-gruppe-i-bis-v-5823-2.html) (01.02.2018)

## 4.8 Die statistische Auswertung

Die Erfassung und Auswertung der verschiedenen Parameter wurde mittels der Software Microsoft Excel (Microsoft Corporation Redmond, USA) und IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Eine deskriptive Statistik erfolgte zur Analyse der Basis-Charakteristika. Median und Range bzw. Mittelwert und Standardabweichung wurden je nach

Erfordernis für kontinuierliche Daten kalkuliert. Für diskrete Daten wurden Prozentsätze errechnet. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz kategorialer Daten wurde Fisher's exact-Test verwendet. Unterschiede in kontinuierlichen Variablen zwischen 2 Gruppen wurden mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Testes bzw. des parametrischen Student-T-Tests für unverbundene Stichproben berechnet. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristika

#### 5.1.1 Geschlechterverteilung

Die endosonographische Punktion wurde bei 67 Frauen (38,9 %) und 105 Männern (61,1 %) ausgeführt. Betrachtet man die Gruppe der mittels Objektträger beurteilten Patienten, so sind es 31 Frauen (34,8 %) und 58 Männer (65,2 %). Gewebeproben von 36 Frauen (43,4 %) und 47 Männer (56,6 %) wurden mittels CytoRich® fixiert (Tab. 6). Der Anteil der Männer in beiden Studiengruppen unterscheidet sich nicht signifikant ( $p = 0,2759$ ). Auch die Subgruppen der CytoRich®- Fraktion betrachtend sind vergleichbar viele Männer unter den untersuchten Patienten ( $p = 0,5086$ ).

	Männer (%)	Frauen (%)
<b>FNP gesamt</b>	105 (61,1)	67 (38,9)
<b>OT</b>	58 (65,2)	31 (34,8)
<b>CR gesamt</b>	47 (56,6)	36 (43,4)
<b>CR 1. Hälfte</b>	25 (61)	16 (39)
<b>CR 2. Hälfte</b>	22 (52,4)	20 (47,6)

Tabelle 6: Geschlechterverteilung der Patientenkollektive in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktes in absoluten Zahlen (prozentual).

#### 5.1.2 Altersverteilung

Das Gesamtkollektiv bewertend lag der Mittelwert bei 64,8 Jahren (SD 12,4 Jahre). Zum Zeitpunkt des Eingriffs war der jüngste Patient 22, der älteste 93 Jahre alt. Der Mittelwert bei den Männern lag bei 64,3 Jahre (SD 11,5 Jahre), der der Frauen bei 65,2 Jahren (SD 13,9 Jahre) (Tab. 7).

Bei Patienten, deren Gewebeproben mittels Objektträger ausgewertet wurden,

## Ergebnisse

lag der Mittelwert bei 63,9 Jahren (Range 30 bis 85 Jahre, SD 11,3 Jahre). Damit sind die Patienten der Objektträgergruppe nicht signifikant jünger als das Vergleichskollektiv der CytoRich®- Gruppe mit 65,7 Jahren (Range 22 bis 93 Jahre, SD 13,4 Jahre) ( $p = 0,219$ ). In der OT- Gruppe betrug der Mittelwert der Männer 62,7 Jahre (SD 10,7 Jahre) und 65,4 Jahre (SD 12,3 Jahre) bei den Frauen. In der CytoRich®- Gruppe war der Mittelwert der 66 Jahre (SD 12,5 Jahre) und der Frauen 65 Jahre (SD 14,5 Jahre) alt.

In den beiden Untergruppen der CytoRich®- Gruppe war ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung auszumachen ( $p = 0,036$ ). Es wurden Gewebeproben von Patienten mit einem Altersmittelwert von 68,9 Jahren (Spannbreite 52 bis 88 Jahre, SD 9,7 Jahre) in der 1. Hälfte und 62,7 Jahre (Spannbreite 22 bis 93 Jahre, SD 15,7 Jahre) in der 2. Hälfte beurteilt (Tab. 7).

	Mittelwert in Jahren	SD in Jahren	Minimales Alter in Jahren	Maximales Alter in Jahren
<b>FNP Gesamt</b>	64,8	12,4	22	93
<b>OT</b>	63,9	11,3	30	85
<b>CR Gesamt</b>	65,7	13,4	22	93
<b>CR 1. Hälfte</b>	68,9	9,7	52	88
<b>CR 2. Hälfte</b>	62,7	15,7	22	93

Tabelle 7: Altersverteilung der Patientenkollektive in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktes.

### 5.1.3 Bekannte Vorerkrankungen

#### 5.1.3.1 Diabetes mellitus

Bei 49 von allen 172 in die Studie eingeschlossenen Patienten war ein Diabetes mellitus als Vorerkrankung bekannt (28,5 %). 31 der Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung sind in der Objektträgergruppe. Somit sind 34,8 % aller Patienten der OT- Gruppe an Diabetes mellitus erkrankt. In der CytoRich®-

## Ergebnisse

Gruppe waren bei 18 Patienten der Diabetes mellitus bekannt. Das entspricht 21,7 % aller Patienten der CytoRich®- Gruppe (Tab. 8). Der unterschiedliche Anteil der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten an der jeweiligen Studiengruppe ist nicht signifikant ( $p = 0,0643$ ).

	Ja (%)	Nein (%)	Summe
OT	31 (34,8)	58 (65,2)	89
CR	18 (21,7)	65 (78,3)	83
Summe	49 (28,5)	123 (71,5)	172

Tabelle 8: Vergleich der Patienten mit bekannten Diabetes mellitus in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode.

### 5.1.3.2 Chronische Pankreatitis

Insgesamt 30 der 172 Patienten hatten eine bekannte chronische Pankreatitis (17,4 %). 13 der 30 Patienten sind in der Objektträger- Gruppe (14,6 %). In der CytoRich®- Gruppe war bei 17 Patienten die chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse bekannt. Das entspricht 20,5 % aller Patienten der CytoRich®- Gruppe (Tab. 9). Die unterschiedliche Prävalenz einer chronischen Pankreatitis in beiden Studiengruppen ist nicht signifikant ( $p = 0,3233$ ).

	Ja (%)	Nein (%)	Summe
OT	13 (14,6)	76 (85,4)	89
CR	17 (20,5)	66 (79,5)	83
Summe	30 (17,4)	142 (82,6)	172

Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit bekannter chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode.

## **5.2 Tumorentitäten**

### **5.2.1 Maligne Tumorentitäten aller Gewebeproben**

Insgesamt wurden 107 maligne Tumorerkrankungen (62,2 %) diagnostiziert. Darunter waren 87 duktale Adenokarzinome (81,3 %), 12 neuroendokrine Tumore (11,2 %) und 8 Malignome anderer Entität (7,5 %) (Tab. 10). Dazu zählen 3 cholangiozelluläre Karzinome, 1 Ampullenkarzinom und 4 Metastasen anderer Malignome.

#### **5.2.1.1 Maligne Erkrankungen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode**

In der Gruppe, deren Biopate mittels Objektträgerausstrichen aufgearbeitet wurden, wurden 58/89 (65,2 %) Malignome identifiziert. Davon waren 82,8 % (n = 48) duktale Adenokarzinome des Pankreas, 6,9 % (n = 4) neuroendokrine Tumore und 6 (10,3 %) andere Tumorentitäten (Tab. 10).

In der Gesamtheit aller mit Ethanol- basierter Fixationslösung aufgearbeiteter Gewebeproben wurden 59 % (49/83) bösartige Tumorerkrankungen identifiziert. Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist auch hier erwartungsgemäß mit 79,6 % (n = 39) mit Abstand das häufigste Malignom. Es folgen mit 16,3 % (n = 8) die neuroendokrinen Tumore. Ebenfalls wurde je 1 Metastase eines malignen Melanoms sowie ein cholangiozelluläres Karzinom diagnostiziert (Tab. 10). Es ergibt sich bei der Prävalenz aller malignen Tumorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,4345$ ) zwischen der OT- und der CR®-Gruppe. Auch der Vergleich der Prävalenz der einzelnen malignen Entitäten wie Adenokarzinom ( $p = 0,8044$ ), NET ( $p = 0,1386$ ) und Andere ( $p = 0,2847$ ) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

## Ergebnisse

	<b>Malignome (n = 107 = 62.2 %)</b>		
	<b>Adenokarzinom (n = 87 = 81,3 %)</b>	<b>NET (n = 12 = 11,2 %)</b>	<b>Andere (n = 8 = 7,5 %)</b>
<b>OT</b>	48 (82,8 %)	4 (6,9 %)	6 (10,3 %)
<b>CR Gesamt</b>	39 (79,6 %)	8 (16,3 %)	2 (4,1 %)

Tabelle 10: Vergleich der absoluten Zahlen der malignen Entitäten aller FNP und nach Prozessierungsmethode des Punkttates.

### 5.2.1.2 CytoRich®- Subgruppenanalyse der malignen Tumorentitäten

Die erste und zweite Hälfte der CytoRich®- Gruppe getrennt betrachtend, ergibt sich kein signifikanter Unterschied. 20 der 26 diagnostizierten Malignome der ersten Hälfte der CytoRich®- Gruppe (76,9 %) sind Adenokarzinome des Pankreas. In der zweiten Hälfte der CytoRich®- Gruppe sind 19 der insgesamt 23 (82,6 %) festgestellten Malignomen Adenokarzinome (Tab. 11). Neuroendokrine Tumore wurden 19,2 % (n = 5) zu 13 % (n = 3) diagnostiziert. Die Anzahl der anderen Tumorentitäten war in beiden Gruppen gleich (n = 1). Ein Unterschied in der Prävalenz der malignen Tumore allgemein und auch auf die verschiedenen Entitäten im Speziellen, ist nicht festzustellen (Tab. 11).

	<b>Malignome (n = 49 = 59,4 %)</b>		
	<b>Adenokarzinom (n = 39 = 79,6 %)</b>	<b>NET (n = 8 = 16,3 %)</b>	<b>Andere (n = 2 = 4,1 %)</b>
<b>CR 1. Hälfte</b>	20 (76,9 %)	5 (19,2 %)	1 (2,4 %)
<b>CR 2. Hälfte</b>	19 (82,6 %)	3 (13 %)	1 (2,4 %)
<b>p- Wert</b>	0,7307	0,7065	1,0

Tabelle 11: Vergleich der malignen Entitäten in den CytoRich®- Subgruppen.



### 5.2.2 Benigne Erkrankungen

Zu den benignen Diagnosen zählen neben der chronischen Pankreatitis (n = 43; 66,2 %), 5 seröse (7,7 %) und 2 muzinösen Zystadenome (3,1 %). Auch die Seitengang-IPMN, die bei 5 Untersuchten (7,7 %) und die Manifestation einer Tuberkulose (n = 1; 1,5 %) konnten diagnostiziert werden (Abb. 9). Weiterhin stellten wir neben 2 Normalbefunden (3,1 %), 2 Autoimmunpankreatitiden (3,1 %), 1 Nekrose (1,5 %) auch 4 Befunde histologisch unklarer Ätiologie (6,2 %) fest. Letztere wurden jedoch als benigne klassifiziert.

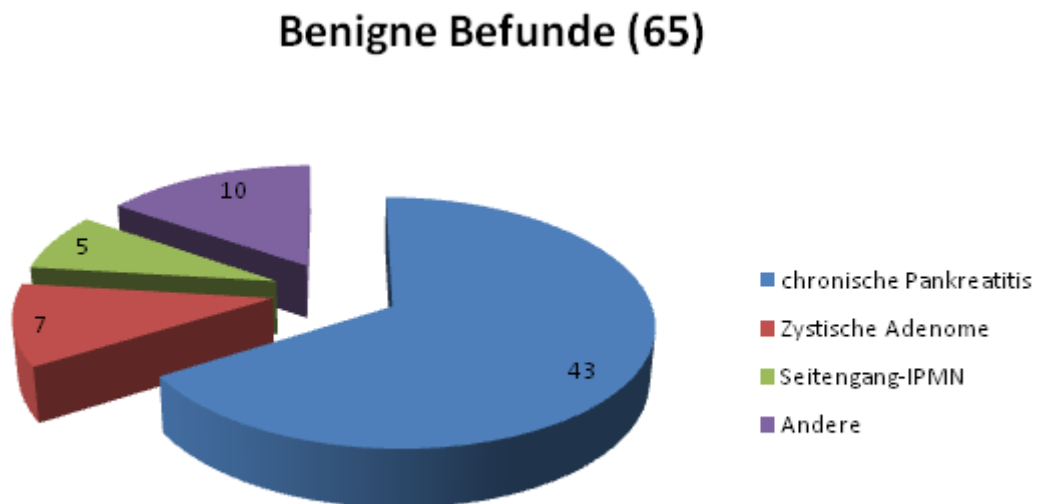


Abbildung 9: Verteilung der benignen Entitäten (absolute Zahlen).

### 5.3 Charakterisierung/ Beurteilung der Gewebeprobe

#### 5.3.1 Definition der endgültigen Diagnosen gemäß Goldstandard

##### 5.3.1.1 Vergleich konventioneller Ausstrich vs. CytoRich®- Gruppe

Wir führten eine Gegenüberstellung der zytologischen Einstufung mit der endgültigen Diagnose durch. Diese wurden bei insgesamt 61 Patienten (35,5

## Ergebnisse

%) durch histologische Aufarbeitung nach chirurgischer Intervention oder Autopsie gestellt. Daraus resultiert, dass in 111 Fällen (64,5 %) die Enddiagnosen im Rahmen der 12 monatigen klinischen Nachbeobachtung festgelegt worden. Davon lehnten 7 Patienten eine operative Versorgung ab.

Die Vergleichsgruppen betrachtend konnten in der Objektträger- Gruppe insgesamt 39 der 89 Enddiagnosen (43,8 %) nach operativem Eingriff und histologischer Begutachtung gestellt werden. Hiervon erbrachten 69,2 % (n = 27) einen malignen Befund.

In der Gruppe der Patienten, deren Punktate mit CytoRich® aufgearbeitet wurden, sind 22/83 (26,5 %) Diagnosen nach Operation festgestellt worden. 20/22 (90,9 %) der operativen Befunde ergaben eine maligne Erkrankung. 73,5 % (n = 61) sind durch Nachbeobachtung festgelegt wurden (Tab. 12). In der OT- Gruppe wurden signifikant mehr Diagnosen durch das Vorliegen eines histologischen Befundes festgelegt ( $p = 0,0252$ ).

	Histologie (%)	Follow up (%)	Summe
OT	39 (43,8)	50 (56,2)	89
CR	22 (26,5)	61 (73,5)	83
Summe	61 (35,5)	111 (64,5)	172

Tabelle 12: Vergleich Festlegung der Diagnose in den Studiengruppen.

### 5.3.1.2 CytoRich®- Subgruppenanalyse

In Bezug auf die erste CytoRich®- Subgruppe sind 15/41 (35,7 %) Abschlussbefunde nach chirurgischer Intervention gestellt wurden. Davon waren 14 maligne.

In der zweiten CytoRich®- Subgruppe konnten nur 7/42 (16,7 %) Befunde durch histologische Beurteilung erbracht werden, die alle (100 %) eine maligne Erkrankung bestätigten (Tab. 13). Die Festlegung der endgültigen Diagnose wurde in der ersten Hälfte der CytoRich®- Gruppe mit  $p = 0,0490$  signifikant häufiger durch das Vorliegen eines histologischen Befundes gestellt.

## Ergebnisse

	Histologie (%)	Follow up (%)	Summe
<b>CR, 1. Hälfte</b>	15 (35,7)	26 (64,3)	41
<b>CR, 2. Hälfte</b>	7 (16,7)	35 (83,3)	42
<b>Summe</b>	22 (26,5)	61 (73,5)	83

Tabelle 13: Vergleich Festlegung der Diagnose in den Subgruppen.

### 5.3.2 Zytopathologische Qualitätsbeurteilung der Gewebeproben

Die Qualität der Proben gemäß der pathologischen Beurteilung spielt für die Bewertung des Punktes ebenfalls eine wichtige Rolle. Alle 172 Gewebeproben betrachtend wurden 131 (76,2 %) als "gut" beurteilbar eingestuft. Von den restlichen 41 Gewebeproben (23,8 %) die als "nicht gut" eingestuft wurden, wurden 34 (82,9 %; 19,8 % aller FNP) als "mäßig" und 7 (17,1 %; 4,1 % aller FNP) als "schlecht" bewertbar eingeordnet.

In der OT- Gruppe wurden 65 Gewebeproben und in der CR®- Gruppe wurden 66 Punktate durch die Zytopathologen als qualitativ "gut" beurteilbar eingeschätzt (OT = 73 %; CR® = 79,5 %). Bei insgesamt 41 Punktaten (23,8 %) besteht laut Einschätzung der Zytopathologen eine eingeschränkte Aussagekraft. Davon wurden 34 Gewebeproben als "mäßig" bewertet. Diese waren mit 18 (20,2 % aller FNP der OT) in der Objektträgergruppe und 16 (19,3 % aller FNP der CR®) in der CytoRich®- Gruppe gleichmäßig ( $p = 1,0$ ) verteilt. 6 der 7 ( $7/172 = 4,1$  %) als "schlecht" bewerteten Punktate waren in der Objektträgergruppe (Tab. 14). Die unterschiedliche Verteilung der als "schlecht" eingestuften Gewebeproben ist mit  $p = 0,1705$  nicht signifikant.

## Ergebnisse

Qualität der FNP	Gesamt (%)	OT (%)	CR® (%)	p- Wert
<b>Gut</b>	131 (76,2)	65 (73)	66 (79,5)	0.3723
<b>Mäßig</b>	34 (19,8)	18 (20,2)	16 (19,3)	1,0
<b>schlecht</b>	7 (4,1)	6 (6,7)	1 (1,2)	0.1189

Tabelle 14: Vergleich der zytopathologische Qualitätsbeurteilung aller FNP und in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punkttates.

### 5.3.3 Vergleich der zytopathologischen Qualitätseinschätzung mit der endgültigen Diagnose

#### 5.3.3.1 Vergleich unabhängig der Prozessierungsmethode

114 der 131 "gut" beurteilbaren Punktate wurden richtig erkannt. Hiervon wurden 73 richtig als maligne und 41 Gewebeproben richtig als benigne eingestuft. Es wurden 2 Gewebeproben falsch als maligne bewertet. 15 Punktate der "gut" bewertbaren Proben wurden falsch als benigne bewertet (Tab. 15).

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
<b>FNP +</b>	73	2	75
<b>FNP -</b>	15	41	56
<b>Summe</b>	88	43	131

Tabelle 15: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "gut" bewerteten Gewebeproben unabhängig der Prozessierungsmethode.

In der Gruppe der "nicht gut" bewertbaren Gewebeproben wurden 29 der 41 (70,7 %) Gewebeproben richtig eingestuft. 9 dieser Proben wurden richtig als maligne und 20 als benigne diagnostiziert. Bei den als "nicht gut" bewertbaren

## Ergebnisse

Gewebeproben wurden ebenfalls 2 Gewebeproben falsch als maligne bewertet. 10 weitere wurden falsch als benigne bewertet (Tab. 16).

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	9	2	11
FNP -	10	20	30
Summe	19	22	41

Tabelle 16: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "nicht gut" bewerteten Gewebeproben unabhängig der Prozessierungsmethode.

Vergleicht man die diagnostische Wertigkeit aller 131 als "gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben mit den 41 als "nicht gut" bezeichneten Gewebeproben bezüglich der Diagnosestellung, zeigt sich eine signifikant bessere Sensitivität bei den "gut" bewerteten Punkaten ( $p = 0.0021$ ). Auch die Korrekturklassifikationsrate ist signifikant höher bei den "gut" beurteilbaren Gewebeproben ( $p = 0.0290$ ). Die anderen Testindikatoren zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den qualitativ unterschiedlich bewerteten Punkaten (Tab. 17).

## Ergebnisse

	gut	nicht gut	p- Wert
<b>Sensitivität</b>	83 %	47,4 %	0.0021
<b>Spezifität</b>	95,3 %	90,9 %	0.5990
<b>PPV</b>	97,3 %	81,8 %	0.0779
<b>NPV</b>	73,2 %	66,7 %	0.6200
<b>KK</b>	87,0 %	70,7 %	0.0290

Tabelle 17: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit aller FNP in Abhängigkeit der zytopathologischen Qualitätsbeurteilung unabhängig der Prozessierungsmethode.

### 5.3.3.2 Vergleich der zytopathologisch als "gut" beurteilbar eingestuft Gewebeproben in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode

Verglichen mit der endgültigen Diagnose wurden 52 der 65 als "gut" beurteilbar bewerteten Gewebeproben der Objektträgergruppe (80 %) richtig eingestuft. Davon wurden 15 korrekt als benigne und 37 richtig als maligne erkannt. Von den 13 (20 %) falsch bewerteten Gewebeproben wurden 11 nicht als maligne und 2 Gewebeproben falsch als maligne bewertet (Tab. 18).

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
<b>FNP +</b>	37	2	39
<b>FNP -</b>	11	15	26
<b>Summe</b>	48	17	65

Tabelle 18: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "gut" bewerteten Gewebeproben der OT- Gruppe.

62 der 66 Proben der CytoRich®- Gruppe (93,9 %), die als "gut" beurteilbar eingestuft wurden, wurden verglichen mit der Enddiagnose richtig beurteilt. Davon wurden 26 richtig als benigne und 36 richtig als maligne erkannt. 4

## Ergebnisse

Punktate wurden nicht als maligne erkannt. Keine Gewebeprobe wurde falsch als maligne bewertet (Tab. 19).

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	36	0	36
FNP -	4	26	30
Summe	40	26	66

Tabelle 19: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "gut" bewerteten Gewebeproben der CR®- Gruppe.

Neben einer signifikanten Verbesserung des negativen Vorhersagewertes ( $p = 0.0184$ ) in der CytoRich®- Gruppe ist auch ein signifikanter Anstieg der Korrekturklassifikationsrate ( $p = 0.0204$ ) innerhalb der als "gut" beurteilbar eingestuft Gewebeproben zu verzeichnen (Tab. 20).

	OT (%)	CR (%)	p- Wert
Sensitivität	77,1 %	90 %	0.1556
Spezifität	88,2 %	100 %	0.1506
PPV	94,9 %	100 %	0.4941
NPV	57,7 %	86,7 %	0.0184
KK	80 %	93,9 %	0.0204

Tabelle 20: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der FNP aller als „gut“ eingestuften Präparate in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode.

### 5.3.3.3 Vergleich der zytopathologisch als "nicht gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode

Verglichen mit der endgültigen Diagnose wurden 14 der 24 als "mäßig" bzw. "schlecht" beurteilbar bewerteten Gewebeproben der Objektträgergruppe (58,3 %) richtig eingestuft. Davon wurden 12 korrekt als benigne und 2 richtig als maligne erkannt. Von den 10 (41,7 %) falsch bewerteten Gewebeproben wurden 8 nicht als maligne und 2 Gewebeproben falsch als maligne bewertet.

6 der 24 als "nicht gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben der OT- Gruppe wurden als "schlecht" verwertbar eingestuft (Tab. 21).

Von diesen 6 Proben wurden verglichen mit der Enddiagnose 5 (83,3 %) richtig beurteilt. Davon wurden 4 richtig als benigne und 1 richtig als maligne erkannt. Nur 1 Punktat wurde nicht als maligne erkannt.

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	2	2	4
FNP -	8	12	20
Summe	10	14	24

Tabelle 21: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "nicht gut" bewerteten Gewebeproben der OT- Gruppe.

Betrachtet man die 17 als "nicht gut" beurteilbar bewerteten Gewebeproben der CytoRich®- Gruppe, so wurden 15 (88,2 %) richtig eingestuft. Davon sind 7 als richtig als maligne (46,7 %) und 8 korrekt als benigne (53,3 %) eingeordnet wurden. 2 (11,8 %) als "nicht gut" bewertete Gewebeproben wurden fälschlicherweise nicht als maligne erkannt (Tab. 22).

1 der 17 als "nicht gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben der CR®- Gruppe wurde als "schlecht" beurteilbar eingestuft. Diese 1 als Gewebeprobe wurde richtig als benigne eingeordnet.



## Ergebnisse

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	7	0	7
FNP -	2	8	10
Summe	9	8	17

Tabelle 22: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "nicht gut" bewerteten Gewebeproben der CR®-Gruppe.

Betrachtet man vergleichend alle 41 als "nicht gut" beurteilbar eingestuften Gewebeproben zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Sensitivität in der CR®-Gruppe ( $p = 0.0230$ ). Bei den anderen Testindikatoren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Prozessierungsmethoden festgestellt werden (Tab. 23).

	OT (%)	CR (%)	p- Wert
Sensitivität	20 %	77,7 %	0.0230
Spezifität	85,7 %	100 %	0.5152
PPV	50 %	100 %	0.1091
NPV	60 %	80%	0.4195
KK	58,3 %	88,2 %	0.0791

Tabelle 23: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der FNP aller als „nicht gut“ eingestuften Präparate in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktestes.

## 5.4. Testergebnisse

### 5.4.1 Diagnostische Wertigkeit der zytologischen Diagnose der endosonographischen Feinnadelpunktion in der Dignitätsbeurteilung

#### 5.4.1.1 Gesamtergebnis aller diagnostischen Feinnadelpunktionen

Den Goldstandard betrachtend sind von den 172 Punktaten 107 maligne. Von diesen 107 Malignomen wurden 82 richtig als maligne eingeordnet. Dies entspricht einer Sensitivität von 76,6 %. 4 Gewebeproben wurden falsch positiv und 25 Punktionsergebnisse falsch negativ bewertet. Somit ergibt sich ein positiver Vorhersagewert von 95,3 %.

61 Gewebeproben wurden korrekt als benigne beurteilt. Bei den insgesamt 86 Gewebeproben die dem Punktionsergebnis zur Folge als benigne eingestuft wurden, wurden 25 Punktate falsch positiv also irrtümlich als maligne eingeordnet (Tab. 24). Das ergibt einen negativen Vorhersagewert von 70,9 %. Bei 61 richtig erkannten von insgesamt 65 gesunden Patienten liegt eine Spezifität von 93,8 % vor. Es resultiert insgesamt bei Betrachtung aller Punktionsergebnisse eine Korrektklassifikationsrate von 83,1 % (Tab. 25).

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	82	4	86
FNP -	25	61	86
Summe	107	65	172

Tabelle 24: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktates.

## Ergebnisse

	FNP Gesamt
<b>Sensitivität</b>	76,6 %
<b>Spezifität</b>	93,8 %
<b>PPV</b>	95,3 %
<b>NPV</b>	70,9 %
<b>KK</b>	83,1 %

Tabelle 25: Testindikatoren aller FNP im Betrachtungszeitraum unabhängig der Prozessierungsmethode des Punkates.

### 5.4.1.2 Ergebnis der diagnostischen Feinnadelpunktionen beim konventionellen Ausstrich

89 der 172 mittels endosonographischer Feinnadelpunktion entnommenen Gewebeproben wurden als Ausstrichpräparat in das Institut für Pathologie der FSU Jena versendet.

Bei 39 der 58 diagnostizierten Malignome war auch die zytopathologische Beurteilung anhand der Feinnadelpunktate maligne. 19 diagnostische Feinnadelpunktionen erbrachten also ein falsch negatives Resultat (Tab. 26). Es resultiert eine Sensitivität von 67,2 %. 4 als maligne eingestufte Gewebeproben, konnten verglichen mit dem Goldstandard wiederum nicht bestätigt werden. Daraus folgen der gibt sich ein positiver Vorhersagewert von 90,7 %. In 27 Fällen sind sowohl Punktionsergebnis als auch Goldstandard als benigne bewertet. Bei insgesamt 31 Patienten ohne Malignomnachweis ergibt sich eine Spezifität von 87,1 %. Von insgesamt 46 als benigne eingestuften Resultaten im Rahmen der Feinnadelpunktion, konnte tatsächlich nur bei 27 Patienten kein Malignom festgestellt werden. Es resultiert ein negativer Vorhersagewert von 58,7 %. Somit ergibt sich für alle mittels Objektträger transportierte Gewebeproben eine Korrekturklassifikationsrate von 74,2 %.

## Ergebnisse

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
<b>FNP +</b>	39	4	43
<b>FNP -</b>	19	27	46
<b>Summe</b>	58	31	89

Tabelle 26: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der Objektträgergruppe.

### 5.4.1.3 Ergebnis der diagnostischen Feinnadelpunktionen bei der Ethanol- basierten Fixierung

83 der berücksichtigten 172 Proben wurden mittels CytoRich® konserviert und versendet. Von den insgesamt 49 diagnostizierten Malignomen waren bei 43 auch die Feinnadelpunktate als maligne eingestuft (Tab. 27). Zusätzlich wurde keine Gewebeprobe fälschlicherweise als Malignom bewertet. Folglich resultiert eine Sensitivität von 87,8 % und ein positiver Vorhersagewert von 100 %. Auch die Spezifität liegt bei 100 % mit 34 durch den Goldstandard bestätigte, als benigne eingestufte Punktionsergebnisse. Jedoch wurden 6 Malignome nicht durch die endosonographisch entnommenen Gewebeprobe erkannt. Das ergibt einen negativen Vorhersagewert von 85 %. Die Korrekturklassifikationsrate für die Gewebeproben mit der Ethanol- basierten Fixierung ist 92,8 %.

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
<b>FNP +</b>	43	0	43
<b>FNP -</b>	6	34	40
<b>Summe</b>	49	34	83

Tabelle 27: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der CytoRich®- Gruppe.

#### 5.4.1.4 Vergleich der Ergebnisse beider Konservierungsmethoden

Vergleicht man nun die Ergebnisse beider Studiengruppen (Tab. 28), so ergibt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Sensitivität  $p = 0,0207$ , der Spezifität  $p = 0,0465$  und des negativen Vorhersagewertes  $p = 0,0091$ . Für den positiven Vorhersagewert konnte durch die Materialaufarbeitung mit CytoRich® kein signifikanter Anstieg gezeigt werden  $p = 0,1162$ . Es resultiert insgesamt eine signifikante Verbesserung der Korrekturklassifikationsrate  $p = 0,0012$ .

	Konventionelle Zytologie (OT)	Ethanol- basierte Zytologie (CR)	p- Wert
<b>Sensitivität</b>	67.2 %	87.8 %	0.0207
<b>Spezifität</b>	87.1 %	100 %	0,0465
<b>PPV</b>	90.7 %	100 %	0.1162
<b>NPV</b>	58.7 %	85 %	0.0091
<b>KK</b>	74.2 %	92.8 %	0.0012

Tabelle 28: Vergleich der Testparameter der zytologischen Diagnose der EUS- FNP in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punkttates.

#### 5.4.2 Vergleich der Prozessierungsmethode bei Raumforderungen ohne zystische Anteile

In der Objektträgergruppe waren 70 der 89 Gewebeproben ohne zystische Anteile. In der Vergleichsgruppe CytoRich® waren es 49 der 83 Proben. In der Objektträgergruppe wurden verglichen mit dem Goldstandard 35 Proben korrekt als maligne bewertet. In der CytoRich- Gruppe® waren es 33 Proben. Weitere 16 wurden in der Objektträgergruppe und 10 in der CytoRich®- Gruppe richtig als benigne erkannt. 19 Punktate der Objektträgergruppe wurden nicht korrekt bewertet. Von diesen 19 waren 15 nicht als maligne und 4 falsch als maligne eingestuft wurden. In der CytoRich®- Gruppe gab es 6 falsch bewertete Ergebnisse, die alle nicht als maligne eingestuft wurden. Sensitivität, Spezifität,

## Ergebnisse

positiver und negativer prädiktiver Wert zeigen zwar keinen signifikanten aber numerisch deutlichen Anstieg nach dem Wechsel auf die Ethanol basierte Fixierung. Die Korrekturklassifikationsrate steigt ebenfalls nicht signifikant von 72,9 % in der Objektträgergruppe auf 87,8 % in der CytoRich®-Gruppe (Tab. 29).

	<b>Konventionelle Zytologie (OT) (n = 70)</b>	<b>Ethanol- basierte Zytologie (CR®) (n = 49)</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Sensitivität</b>	70 %	84,6 %	0,1346
<b>Spezifität</b>	80 %	100 %	0,2720
<b>PPV</b>	89,7 %	100 %	0,1197
<b>NPV</b>	51,6 %	62,5 %	0,5468
<b>KK</b>	72,9 %	87,8 %	0,0671

Tabelle 29: Vergleich der Testindikatoren bei Raumforderungen ohne zystische Anteile in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punkttates.

### 5.4.3 Raumforderungen mit zystischen Anteilen

#### 5.4.3.1 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit anteilig zystischer Läsionen unabhängig der Prozessierungsmethode

Betrachtet man alle 172 Feinnadelpunktionen, so wurden 53 Raumforderungen mit zystischen Anteilen beschrieben (30,8 %). Von diesen wurden 14 Raumforderungen richtig als maligne eingestuft. 4 weitere wurden irrtümlich als benigne eingestuft. Keine Gewebeprobe wurde falsch als maligne bewertet. Die restlichen 35 wurden richtig als benigne eingestuft (Tab. 30).

## Ergebnisse

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	14	0	14
FNP -	4	35	39
Summe	18	35	53

Tabelle 30: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktates.

Es resultiert eine Sensitivität von 77,8 % und Spezifität von 100 % bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen. Der positive Vorhersagewert ist 100 % und für den negativen Vorhersagewert ergibt sich 89,7 %. Die Korrekturklassifikationsrate ist mit 92,5 % bei der Punktion zystischer Raumforderungen unabhängig vom Transportmedium zu verzeichnen (Tab. 31).

	FNP zystische RF
Sensitivität	77,8 %
Spezifität	100 %
PPV	100 %
NPV	89,7 %
KK	92,5 %

Tabelle 31: Testparameter der zytologischen Diagnose der EUS- FNP bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktates.

### 5.4.3.2 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode

In der CytoRich®- Gruppe wurden mit 34/83 (41 %) signifikant ( $p = 0,0079$ ) häufiger Raumforderungen mit zystischen Anteilen punktiert als in der Objektträgergruppe ( $19/89 = 21,3 \%$ ). In beiden Gruppen gab es verglichen mit

## Ergebnisse

dem Goldstandard keine falsch als maligne Bewertungen der Punktate. Gemessen an der Zahl aller als maligne bewerteten Proben ergibt sich für beide Gruppen ein positiver prädiktiver Wert von 100 % ( $p = 1,0$ ). Alle tatsächlich benignen Proben wurden auch als solche bewertet. Die Spezifität beträgt für beide Gruppen 100 % ( $p = 1,0$ ). Im Hinblick auf die Sensitivität zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0229$ ). Bezüglich des negativen prädiktiven Wertes zeigt sich eine signifikante Steigerung nach dem Wechsel auf die Ethanol basierte Fixierung von 73,3 % auf 100 % ( $p = 0,0166$ ) festzustellen. Auch die Korrekturklassifikationsrate steigt signifikant von 78,9 % in der Objektträgergruppe auf 100 % in der CytoRich®- Gruppe ( $p = 0,0132$ ) (Tab. 32).

	<b>Konventionelle Zytologie (OT)</b>  (n = 19)	<b>Ethanol- basierte Zytologie (CR®)</b>  (n = 34)	<b>p- Wert</b>
<b>Sensitivität</b>	50 %	100 %	0,0229
<b>Spezifität</b>	100 %	100 %	1,0
<b>PPV</b>	100 %	100 %	1,0
<b>NPV</b>	73,3 %	100 %	0,0166
<b>KK</b>	78,9 %	100 %	0,0132

Tabelle 32: Vergleich der Testindikatoren bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktates.

### 5.4.4 Ergebnisse der diagnostischen Feinnadelpunktionen in Abhängigkeit vom Erfahrungswert des Pathologen im Umgang mit CytoRich®

Die Umstellung der Fixierung der Gewebeproben von Objektträger auf CytoRich® hat am 01.04.2011 stattgefunden. Ende des Betrachtungszeitraums ist der 30.04.2014. Um eine Aussage über den Einfluss der Erfahrung mit dem



## Ergebnisse

Fixationssystem untersuchen zu können, untergliederten wir diese 83 Punktionsergebnisse erneut. Es resultierte eine Gruppe mit 41 Gewebeproben die vom 01.04.2011 bis 20.12.2012, also unmittelbar nach erfolgter Umstellung entnommen wurden. Die zweite Gruppe umfasste 42 Gewebeproben, die mehr als 18 Monate nach der Umstellung des Fixationssystems entnommen wurden, also zwischen 20.12.2012 bis 30.04.2014.

### 5.4.4.1 Ergebnisse der diagnostischen Feinnadelpunktionen der ersten Hälfte der CytoRich®- Gruppe

In der ersten Hälfte der CytoRich® basierten Zytologie wurden 22 Punktate richtig als maligne klassifiziert. 4 wurden fälschlicherweise nicht als maligne eingestuft (Tab. 33). Somit ergibt sich eine Sensitivität von 84,6 %. Keine Gewebeprobe wurde falsch positiv also maligne eingestuft. Bei insgesamt 22 positiven Punktionsergebnissen resultiert ein positiver prädiktiver Wert von 100 %. 15 Proben wurden richtig als benigne bewertet. Daraus resultiert eine Spezifität von 100 %. Es ergibt sich aus 4 falsch negativen, also benignen Ergebnissen von insgesamt 19 negativen Punktatergebnissen ein negativer Vorhersagewert von 78,9 %. Es resultiert eine Korrekturklassifikationsrate von 90,2 % bei den insgesamt 41 untersuchten Gewebeproben der ersten Hälfte der CytoRich®- Gruppe.

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	22	0	22
FNP -	4	15	19
Summe	26	15	41

Tabelle 33: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der 1. Hälfte der CytoRich®- Gruppe (01.04.2011 bis 20.12.2012).

#### 5.4.4.2 Ergebnisse der diagnostischen Feinnadelpunktionen der zweiten Hälfte der CytoRich®- Gruppe

In der zweiten Hälfte der CytoRich®- Gruppe wurden 21 Gewebeproben richtig als maligne klassifiziert. Hier wurden 2 falsch als benigne eingestuft (Tab. 34). Somit ergibt sich eine Sensitivität von 91,3 %. Hier wurden ebenfalls keine Gewebeproben falsch als maligne gewertet. Bei insgesamt 21 positiven Punctionsergebnissen resultiert ein positiver prädiktiver Wert von 100 %. 19 Punktate wurden richtig als negativ also benigne eingestuft. Daraus ergibt sich eine Spezifität von 100 %. 2 der insgesamt 21 negativen bewerteten Punktate waren falsch als benigne also falsch negativ bewertet wurden. Es resultiert ein negativer Vorhersagewert von 90,5 %. Es ergibt sich eine Korrektklassifikationsrate von 95,2 % bei den insgesamt 42 untersuchten Gewebeproben der zweiten Hälfte der CytoRich®- Gruppe.

	Goldstand. +	Goldstand. -	Summe
FNP +	21	0	21
FNP -	2	19	21
Summe	23	19	42

Tabelle 34: Gegenüberstellung FNP-Ergebnis und Goldstandard der 2. Hälfte der CytoRich®- Gruppe (20.12.2012 bis 30.04.2014).

#### 5.4.4.3 Vergleich der Subgruppen

Die Ergebnisse beider Subgruppen gegenüberstellend (Tab. 25) ergeben sich für die Sensitivität ( $p = 0,6707$ ), die Spezifität ( $p = 1,0$ ), den positiven Vorhersagewert ( $p = 1,0$ ) den negativen Vorhersagewert ( $p = 0,3976$ ) und die Korrektklassifikationsrate ( $p = 0,4326$ ) keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Einführung der neuen Prozessierungsmethode. Somit konnte hier keine signifikante Änderung der diagnostischen Wertigkeit in Abhängigkeit der Erfahrung des Zytologen nachgewiesen werden (Tab. 35).

	Ethanol basierte Fixierung mit CytoRich®		p- Wert
	Patienten vom 01.04.2011 bis 20.12.2012 (n=41)	Patienten vom 21.12.2012 bis 30.04.2014 (n=42)	
<b>Sensitivität</b>	84,6 %	91,3 %	0,6707
<b>Spezifität</b>	100 %	100 %	1,0
<b>PPV</b>	100 %	100 %	1,0
<b>NPV</b>	78,9 %	90,5 %	0,3976
<b>KK</b>	90,2 %	95,2 %	0,4326

Tabelle 35: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit des Ethanol-basierten Fixierungssystems in Abhängigkeit der Erfahrung des beurteilenden Zytologen.

### 5.5 Klinische Interpretation der Pap III-Kategorie

Formal beschreibt PAP III deutlich entzündlich veränderte Zellen, deren Einstufung in maligne oder benigne nicht sicher möglich ist. Aufgrund der aktuell vorliegenden Literatur werteten wir in der vorliegenden Arbeit, die 17 Gewebeproben mit der zytopathologischen Einstufung PAP III a priori als maligne.

Würde man ex post nur PAP IV und V als Nachweis eines Malignoms werten, wäre die Sensitivität der endosonographischen Feinnadelpunktionen im gesamten Betrachtungszeitraum am Universitätsklinikum signifikant niedriger ( $p = 0,0370$ ). Die Sensitivität reduzierte sich von 76,6 % auf 63 % (Tab. 36). Ebenfalls verminderten sich der negative prädiktive Wert von 70,9 % auf 61,2 % und die Korrekturklassifikationsrate von 83,1 % auf 75,6 %. Jedoch wäre dieser Abfall der Testparameter nicht statistisch signifikant (NPV :  $p = 0,1699$ ; KK :  $p = 0,1095$ ).

## Ergebnisse

	<b>PAP IV, V</b>	<b>PAP III, IV, V</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Sensitivität</b>	63 %	76,6 %	0,0370
<b>Spezifität</b>	97 %	93,8 %	0,6801
<b>PPV</b>	97,2 %	95,3 %	0,6930
<b>NPV</b>	61,2 %	70,9 %	0,1699
<b>KK</b>	75,6 %	83,1 %	0.1095

Tabelle 36: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose aller Feinnadelpunktionen in Abhängigkeit der Wertung von PAP III.

## 6 Diskussion

Die interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Jena ist eine Abteilung der Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie in Kooperation mit der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Jena. Dieses ist sowohl ein tertiäres Zentrum als auch ein Versorgungskrankenhaus. Daraus resultiert ein breit gefächertes Patientenkollektiv. Mit einem 172 starken Patientenkollektiv handelt es sich somit um eine gut gepowerte real- life Patientenkohortenstudie. Die beiden demographischen Faktoren Geschlecht und Alter betrachtend sind 2 vergleichbare Kollektive mit 89 Patienten in der Objektträgergruppe und 83 in der CytoRich®- Gruppe entstanden.

### 6.1 Ergebnisse

Von den insgesamt 172 Patienten, die einer endosonographischen Feinnadelpunktionen des Pankreas zwischen dem 01.01.2008 und dem 30.04.2014 am Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena unterzogen wurden, wurden 82 Gewebeproben richtig als maligne und 61 richtig als benigne eingestuft. Jedoch wurden auch 4 Patienten irrtümlich mit der Diagnose Malignom und weitere 25 wurden nicht als maligne erkannt. Somit ergibt sich alle Punktionsergebnisse betrachtend unabhängig vom Transportmedium eine Spezifität von 93,8 % und ein positiver Vorhersagewert von 95,3 %. Das Gesamtergebnis ist vergleichbar mit der Sensitivität von 76,6 %, dem negativen Vorhersagewert von 70,9 % und der Korrekturklassifikationsrate von 83,1 % in den Veröffentlichungen von Baek et al. (2015), Südhoff et al. (2004) oder auch Moehler et al. (2011). Somit liegen die an unserem Zentrum erhobenen Daten auf international vergleichbarem Niveau.

Baek et al. (2015) werteten nach Ausschluss von 24 Patienten mit unvollständigem Datensatz retrospektiv 167 Patientendaten aus, die initial eine endosonographische Feinnadelpunktion des Pankreas mit anschließender histologischer Diagnosestellung zwischen 2010 und 2012 in der Abteilung für Pathologie, Seoul National University Hospital erhielten. Hier wurde bei 103

Patienten korrekt die Diagnose eines Malignoms gestellt. Jedoch waren auch 9 Patienten fälschlicherweise mit dieser Diagnose konfrontiert worden. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 79,2 % und ein positiver prädiktiver Wert von 92 %. 28 Patienten wurden nach Feinnadelpunktion richtig als benigne, aber auch 27 Patienten falsch als gesund eingestuft. Somit ergibt sich hier eine Spezifität von 75,7 % und ein negativer prädiktiver Wert von 50,9 %. Insgesamt errechnet sich eine Korrektklassifikationsrate von 78,4 %.

Auch Möller et al. (2011) zeigten in ihrer retrospektiven 3-Zentren-Studie in der sie insgesamt 192 Patienten einschlossen, dass die Zytologie nach Feinnadelpunktion eine Sensitivität von 82,9 % (95 % Konfidenzintervall 76,0 % bis 88,5 %) erreicht.

Ebenso zeigte bereits 2004 die deutsche Arbeitsgruppe aus Bochum um Thomas Südhoff in einer prospektiv angelegten, kontrollierten klinischen Studie ähnliche Ergebnisse für die diagnostische Wertigkeit. Es wurden 36 Patienten betrachtet, die einer Feinnadelpunktion des Pankreas unterzogen wurden. So wurden 10 Patienten richtig als maligne und 21 richtig als benigne eingestuft. Niemand wurde irrtümlich als maligne bewertet. Daraus ergibt sich sowohl eine Spezifität von 100 % als auch ein positiver Vorhersagewert von 100 %. Jedoch wurden 5 Gewebeproben von Patienten als falsch benigne beurteilt. Daraus resultieren eine Sensitivität von 66,7 %, ein negativer Vorhersagewert von 80,8 % und eine Korrektklassifikationsrate von 86,1 %.

### **6.1.1 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der Feinnadelpunktionen beider Transportmedien**

Der Vergleich beider Studiengruppen zeigt einen signifikanten Anstieg der Sensitivität von 67,2 % auf 87,8 % und der Spezifität von 87,1 % auf 100 % bei der Ethanol basierten Zytologie. Auch der negative prädiktive Wert mit 85 % (OT = 58,7 %) und die Korrektklassifikationsrate 92,8 % (OT = 74,2 %) wurden durch den Wechsel zu CytoRich® signifikant erhöht. CytoRich® verbessert also die diagnostische Aussagekraft der Feinnadelpunktion im Bereich des Pankreas. Auch die retrospektive Datenauswertung im Shanghai Hospital, Second Military Medical University, Abteilung Pathologie durch Gao et al. (2016) zeigte eine ähnlich hohe diagnostische Wertigkeit der Feinnadelpunktion des

Pankreas bei Fixierung der Gewebeproben mittels eines flüssigen Transportmediums. Bei 534 von initial 556 Gewebeproben konnte ausreichend Zellmaterial für eine zytopathologische Beurteilung gewonnen werden. Von den 534 ausgewerteten Proben konnten 162 mit einer Histologie nach chirurgischen Eingriff verglichen werden. Das stellt ein gut vergleichbares Kollektiv zu unseren 172 Patienten dar. Bei 128 Proben erfolgte die richtige Einstufung als maligne.<sup>13</sup> weitere Gewebeproben wurden als richtig negativ also benigne bewertet. 3 Punktate wurden jedoch irrtümlich als maligne und 18 falsch als benigne bewertet. Daraus resultieren mit unserer Studie vergleichbare Werte für die Sensitivität (87,7 %), den positiven Vorhersagewert (97,7 %) und die Korrekturklassifikationsrate (87 %). Die Spezifität mit 81,3 % und der negative prädiktive Wert mit 41,9 % liegen jedoch deutlich unter unseren Ergebnissen. Dies begründet die Arbeitsgruppe einerseits durch die falsche Einstufung als maligne bei Entzündungsreaktionen, andererseits durch die fehlerhafte Einschätzung als benigne bei zu spärlichem Tumorgewebe und unzureichenden Dysplasien.

Auch die Zahl der falsch als benigne eingestuften Befunde konnte von 19/58 in der Objektträgergruppe auf 6/49 in der CytoRich®- Gruppe reduziert und somit der negative Vorhersagewert von 58,7 % auf 85 % signifikant gesteigert werden.

Trotz allem waren noch immer 12,2 % der ausgewerteten Gewebeproben in der CytoRich®- Studiengruppe nicht als maligne identifiziert worden. Dies entspricht in etwa den falsch negativen Resultaten, die auch Baek et al. (2015) mit 16,1 % und Moehler et al. (2011) mit 12,3 % erzielt haben. Wie Afify et al. (2003) postulieren, könnte es sich hier meistens um Stichprobenfehler, welche vor allem bei zystischen Läsionen auftreten würden, handeln (Woolf et al. 2013). Bei den hier betrachteten Gewebeproben trifft das nicht zu. 20 der insgesamt 25 falsch negativen Resultate der 172 ausgewerteten Feinnadelpunktionen sind bei Läsionen aufgetreten, die vom Untersucher als nicht zystisch beschrieben wurden. Von den 19 falsch negativen Punktionsergebnissen der Objektträgergruppe wurden 5 als zystisch beschrieben. Unter den 5 zystischen Raumforderungen mit falsch negativen Punktionsergebnissen waren 4 Adenokarzinome und 1 neuroendokriner Tumor. Die restlichen 14 falsch negativ bewerteten Gewebeproben der OT- Gruppe ohne zystische Anteile waren 10

gering bis mäßig differenzierte Adenokarzinome des Pankreas sowie je 1 neuroendokriner Tumor, 1 Papillentumor, 1 cholangiozelluläres Karzinom und 1 Metastase eines schlecht differenzierten muzinösen Adenokarzinoms der Lunge. Alle 6 falsch negativen Ergebnisse der CytoRich®- Gruppe sind ebenfalls bei Raumforderungen aufgetreten, bei denen keine zystischen Anteile gesehen wurden. Es waren 5 gering bis mäßig gradig differenzierte Adenokarzinome und 1 cholangiozelluläres Karzinom. Bei soliden Raumforderungen steigt die Sensitivität von 70 % auf 84,6 % und die Spezifität von 80 % auf 100 % nach dem Wechsel auf die ethanolhaltige Fixierung an. Auch der positive und negative Vorhersagewert und die Korrekturklassifikationsrate steigen um rund 10 % unter Verwendung von CytoRich®. Die gezeigten Steigerungen der Testparameter sind nicht signifikant. Für die schon guten Ausgangswerte der diagnostischen Wertigkeit der Feinnadelpunktion solider Raumforderungen ist unter Verwendung von CytoRich® ein positiver Trend für die Optimierung zu sehen.

### **6.1.2 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der Feinnadelpunktion in Abhängigkeit dem Existenz zystischer Anteile und der Prozessierungsmethode**

Wie Thosani et al. 2010 in ihrer Metaanalyse zeigten, sind die Sensitivität mit 63 % und Spezifität mit 88 % der zytopathologischen Beurteilung der endosonographischen Feinnadelpunktion bei zystischen Läsionen des Pankreas geringer als bei soliden Raumforderungen. So ist eine Differenzierung der Patienten nach Morphologie der Pankreasläsionen in zystisch und solide als Einflussfaktor auf die diagnostische Wertigkeit endosonographischer Feinnadelpunktionen zu werten. Dies wird durch die Arbeit von de Jong et al. (2011) zusätzlich belegt. In dieser Studie wurde nur bei 44 von 143 Punktionen zystischer Läsionen (31 %) ausreichend Material für eine zytologische Beurteilung gewonnen. Auch Woolf et al. (2013) zeigen eine signifikant höhere Fehlerrate bei Probeentnahmen aus zystischen Läsionen ( $n = 8/24$ ; 33 %) als in soliden Läsionen ( $n = 9/73$ ; 12 %).

Betrachtet man alle 53 Raumforderungen mit zystischen Anteilen die im gesamten Beobachtungszeitraum punktiert wurden, so wurden 14 richtig als maligne erkannt. 4 weitere wurden irrtümlicherweise nicht als Malignom



diagnostiziert. Hieraus resultiert eine Sensitivität von 77,8 %. Bei den Raumforderungen, die anteilig als zystisch beschrieben wurden, gab es keine falsch negativen Ergebnisse. Daraus resultiert für den positiven prädiktiven Wert 100 %. Auch die Spezifität mit 35 Proben richtig als benigne eingestuftem Gewebeprobe in der Gruppe der Raumforderungen mit zystischen Anteilen ergibt 100 %. Der negative Vorhersagewert beträgt 89,7 % und die Korrekturklassifikationsrate 92,5 % in der Gruppe der anteilig zystischen Raumforderungen unabhängig von der Prozessierungsmethode. Damit liegen die erhobenen Daten auch deutlich über der von Thosani et al. 2010 in ihrer Metaanalyse postulierten Sensitivität von 63 % und Spezifität von 88 % bei zystischen Tumoren.

Die Raumforderungen mit zystischen Anteilen für beide Prozessierungsmethoden getrennt betrachtend, stellt man fest, dass in der OT-Gruppe 19 Raumforderungen mit zystischen Anteilen (21,3 %) und in der Vergleichsgruppe CytoRich® 34 (41 %) beschrieben wurden. Der Anteil der zystischen Raumforderungen ist in der CytoRich®-Gruppe also signifikant höher. Wenn man der aktuellen Literatur folgt, könnte man annehmen, dass sich der signifikant höhere Anteil an zystischen Raumforderungen innerhalb der CytoRich®-Gruppe negativ auf die diagnostische Wertigkeit der Feinnadelpunktion der CytoRich®-Gruppe auswirkt.

Bei Betrachtung der Ergebnisse für Raumforderungen mit zystischen Anteilen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode stellt man fest, dass in beiden Vergleichsgruppen keine Proben falsch als maligne bewertet wurden. Folglich je eine Spezifität von 100 % resultiert. Auch der positive prädiktive Wert liegt bei beiden Gruppen ebenfalls bei je 100 %. Im Hinblick auf die Sensitivität zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied. In der CytoRich®-Gruppe konnten alle 10 Malignome mit zystischen Anteilen bereits zuvor durch die Feinnadelpunktion als maligne eingestuft werden. Es ergibt sich eine Sensitivität von 100 %. Auch in der Objektträgergruppe gab es insgesamt 8 Malignome mit zystischen Anteilen. 4 Punktionsergebnisse waren jedoch irrtümlich als benigne also falsch negativ eingestuft. Hieraus resultiert eine Sensitivität von 50 %. Der negative prädiktive Wert steigt signifikant nach dem Wechsel vom konventionellen Ausstrich auf Ethanol basierte Fixierung von 73,3 % auf 100 %. Auch die Korrekturklassifikationsrate steigt signifikant von 78,9 % in

der Objektträgergruppe auf 100 % in CytoRich®- Gruppe. Die geringere Fallzahl der Subgruppenanalyse muss jedoch in der Wertung der Ergebnisse Berücksichtigung finden. Die literaturgestützte Annahme, dass sich die höhere Anzahl der zystischen Läsionen innerhalb der CytoRich®- Gruppe negativ auf die diagnostische Wertigkeit der Feinnadelpunktion auswirkt, konnte nicht bestätigt werden. Es ist festzustellen, dass CytoRich® besonders bei zystischen Läsionen zu einer Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der endosonographischen Feinnadelpunktion führt.

### **6.1.3 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der CytoRich®- Subgruppen in Abhängigkeit der Erfahrung des Pathologen**

Die erneute Aufteilung der CytoRich®- Gruppe sollte eine Einschätzung ermöglichen, ob eine zunehmende Erfahrung mit der Ethanol- basierten Fixierungslösung zu einer weiteren Steigerung der diagnostischen Aussageführt.

Die untersuchten Patientenkollektive waren hinsichtlich demografischer Kriterien wie Alter und Geschlecht vergleichbar. Es ist eine statistisch nicht signifikante Zunahme der Sensitivität von 84,6 auf 91,3 % und Korrekturklassifikationsrate von 90,2 % auf 95,2 % bei gleichbleibender Spezifität und positiven prädiktiven Wert von je 100 % zu sehen. Die Zahl der falsch negativen Resultate halbierte sich (4/26 auf 2/23) was ebenfalls einen nicht signifikanten Anstieg des negativen Vorhersagewertes von 78,9 % auf 90,5 % bedeutet.

Die Entstehung einer Lernkurve der Pathologen nach der Implementierung einer Ethanol-basierten Fixierungslösung ist durch diese Daten nicht nachzuweisen. Die ähnlichen Ergebnisse der Vergleichsgruppen zeigen, dass CytoRich® einfach anzuwenden ist und kein Risiko einer anfänglichen Verschlechterung der relevanten Testindikatoren besteht.

## 6.2 Einflussfaktoren

### 6.2.1 Patientenkollektiv

#### Chronische Pankreatitis

Fritscher- Ravens et al. (2002) zeigen in ihrer Arbeit deutlich die Limitation der endosonographischen Feinnadelpunktion beim Vorliegen einer chronischen Pankreatitis, die ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung eines dukatalen Adenokarzinoms des Pankreas darstellt (Andersen et al 2013). So war die Sensitivität mit 54 % im Vergleich zum Patientenkollektiv mit normalem Pankreasparenchym mit 89 % deutlich gemindert. 30 der 172 von uns ausgewerteten Patienten hatten vor Durchführung der interventionellen Endosonographie eine bekannte chronische Pankreatitis. Die unterschiedliche Prävalenz einer chronischen Pankreatitis ist mit 13 Fällen in der Objektträger-Gruppe (14,6 %) zu 17 in der CytoRich®-Gruppe (20,5 %) statistisch nicht signifikant. Somit besteht kein nennenswerter Einfluss dieses Krankheitsbildes auf die unterschiedliche diagnostische Wertigkeit beider Transportmedien.

#### Diabetes mellitus

Wie Batabyal et al. (2014) in ihrer Metaanalyse von 88 Studien belegen, wird auch das Leiden an Diabetes mellitus mit der Entstehung eines dukatalen Adenokarzinoms des Pankreas assoziiert. Insgesamt waren 49 der von uns betrachteten 172 Patienten an der Stoffwechselstörung erkrankt. 31 der 48 waren in der Objektträgergruppe, wovon bei 21 Patienten (67,7 %) ein Malignom diagnostiziert wurde. Bei 13 der 18 Patienten in der Vergleichsgruppe (72 %) wurde ebenfalls eine maligne Erkrankung festgestellt. Der Anteil der an Diabetes mellitus erkrankten Personen mit der Enddiagnose Malignom ist gleichzusetzen. Bei fehlenden signifikanten Unterschieden in der Verteilung der Erkrankung in den Vergleichsgruppen mit 33,7 % in der Objektträgergruppe zu 27,7 % in der CytoRich®- Fraktion ist nicht von einem relevanten Einfluss auf die Testcharakteristika der beiden Prozessierungsmethoden auszugehen.

### **6.1.2 Materialentnahme und Beurteilung**

#### *Einflussfaktor Endoskopierteam und Technik*

Die Einstellungen aller 172 punktierten Läsionen wurden mit dem longitudinalen Ultraschallechoendoskop GF UCT 180 mit EVIS Exerca II CV-180 als Prozessor und Lichtquelle, beides von Olympus, durchgeführt. Die Punktionen wurden ausschließlich mit Boston Expect TM 22G-Nadeln ausgeführt. Somit ist eine Beeinflussung durch diese beiden Parameter im Rahmen dieser Arbeit ausgeschlossen.

Wie Nayar et al. (2011) in ihrer retrospektiven Datenauswertung festgestellt haben, ist der Erfahrungsschatz des Endoskopikers ein relevanter Einflussfaktor auf die Sensitivität der endosonographisch gestützten Feinnadelpunktion. Harewood et al. (2002) zeigten, dass schon ein kurzes Training unter Anweisung von erfahrenen Endoskopikern zu einer deutlichen Zunahme der Qualität der Feinnadelpunktion und somit auch zum Anstieg der diagnostischen Wertigkeit der interventionellen Endoskopie führt. So konnten sie einen signifikanten Anstieg der Korrekturklassifikationsrate von 33 % auf 91 % nachweisen. Auch die Anzahl der notwendigen Nadelpassagen war nach der kurzzeitigen Ausbildung geringer. Ebenso konnten Coté et al. (2011) belegen, dass eine initiale Ausbildung durch erfahrene Endoskopiker zu guten Ergebnissen der Feinnadelpunktionen führt.

Die endosonographischen Punktionen wurden im Betrachtungszeitraum ausschließlich von erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Somit kann ein Einfluss durch unterschiedliche Erfahrungen der beteiligten Untersucher weitgehend ausgeschlossen werden.

#### *Die Qualität der Gewebeproben*

Die zytopathologische Qualitätsbeurteilung der Gewebeproben ist für die Wertung des feingeweblichen Untersuchungsergebnisses im klinischen Kontext von entscheidender Bedeutung. 131 der 172 Punktate (76,2 %) wurden durch die Zytopathologen als "gut" eingeschätzt. Diese verteilten sich gleichmäßig mit 65 in der Objektträgergruppe und 66 in der CytoRich®- Gruppe. Insgesamt sind 41 Punktate (23,8 %) nur mit Einschränkungen der Aussagekraft in die Diagnosestellung einzubeziehen. Von denen sind 7 Punktate (4,1 %) als

"schlecht" eingeschätzt wurden. Davon sind 6 Gewebeproben bei der konventionellen Prozessierungsmethode zu finden.

Die insgesamt 34 als "mäßig" bewerteten Gewebeproben verteilen sich gleichermaßen mit 18 in der Objektträgergruppe (20,2 %) und 16 in der CytoRich®- Gruppe (19,3 %). Insgesamt ist also kein nennenswerter qualitativer Unterschied der Gewebeproben in beiden Vergleichsgruppen zu sehen. Vergleicht man die Testparameter in Abhängigkeit der zytopathologischen Qualitätseinschätzung der Proben unabhängig der Prozessierungsmethode, so wird ein signifikanter Unterschied in der Sensitivität und Korrektklassifikationsrate zugunsten der als "gut" beurteilbar bewerteten Punktate deutlich. Somit ist die gleichmäßige Verteilung der qualitativ unterschiedlichen Gewebeproben in beiden Prozessierungsmethoden essenziell für die Belastbarkeit der Ergebnisse.

Bei den "gut" beurteilbaren Gewebeproben zeigt sich eine Steigerung der Sensitivität von 77,1 % auf 90 %, sowie der Spezifität von 88,2 % auf 100 % bei der Verwendung von CytoRich®. Auch der positive prädiktive Wert steigt auf 100 % von 94,9 % in der Objektträgergruppe. Neben diesen zum Teil deutlichen numerischen Ansteigen der Testindikatoren weisen der negative Vorhersagewert eine signifikante Steigerung von 29 % auf 86,7 % und die Korrektklassifikationsrate von 13,9 % auf 93,9 % nach dem Wechsel auf die ethanolhaltige Fixierung auf.

Bewertet man die Einschätzung der Qualität im Verhältnis zu den endgültigen Diagnosen so wurden von den 24 als "mäßig" oder "schlecht" beurteilbaren Gewebeproben in der Objektträgergruppe 14 richtig bewertet (58,3 %). In der CytoRich®- Gruppe wurden 15 der insgesamt 17 Gewebeproben (88,2 %) mit "mäßiger" oder "schlechter" Qualität korrekt beurteilt. Unter Verwendung von CytoRich® zeigt sich eine signifikante Steigerung der Sensitivität von 20 % auf 77 % bei den als "nicht gut" bewertbar eingeschätzten Gewebeproben. Auch die anderen Testparameter weisen eine deutliche numerische aber nicht signifikante Veränderung zugunsten der CytoRich®- Gruppe auf.

Insgesamt ist also unter Verwendung von CytoRich® eine Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit der Feinnadelpunktion auch unabhängig von der Qualitätsbeurteilung der entnommenen Gewebeproben zu sehen.

### Die Bedeutung des Pathologen

Bardales et al. (2006) beschäftigten sich in ihrer Arbeit neben technischen und gastroenterologischen Aspekten auch mit dem Einfluss des Pathologen auf die diagnostische Wertigkeit der endosonographisch gestützten Feinnadelpunktion. Auch die Arbeit von Woolf et al. (2013) zeigt, dass 90 % der falsch negativen Resultate auf Stichprobenfehler zurückzuführen sind. Die retrospektive Datenauswertung von 101 Patienten, die zwischen 2004 und 2010 einer Feinnadelpunktion unterzogen wurden und bei denen ein histologisches Ergebnis vorlag, ergab 19 falsch negative Ergebnisse. Davon sind 10,5 % (n = 2) am ehesten auf einen Interpretationsfehler des Pathologen zurückzuführen. Die am Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität untersuchten Gewebeproben sind fast ausschließlich durch einen erfahrenen Pathologen bewertet worden. Die endgültige Freigabe der zytopathologischen Beurteilung erfolgt jedoch immer durch den zytopathologisch erfahrenen Oberarzt der Pathologie, sodass nicht von einer relevanten Beeinflussung der diagnostischen Wertigkeit durch die Erfahrung des Pathologen auszugehen.

### Einstufung nach der Papanicolau-Skala

Die Einteilung nach Papanicolau diene ursprünglich der Vorsorgediagnostik hinsichtlich eines Cervixkarzinoms und beruht auf der Beurteilung von gefärbten Zellabstrichen (Griesser et al. 2013). Schon lange bedient man sich dieser initial fünfstufigen zytopathologischen Bewertung auch im Bereich anderer Organsysteme. Die Einordnung in PAP III ist jedoch nicht eindeutig geklärt und reicht von "atypischen Zellen" bis "malignitätssuspekt". Diese uneinheitliche Terminologie erschwert erheblich das Patientenmanagement (Pitman et al. 2014).

Layfield et al. (2014) zeigen in ihrer retrospektiven Auswertung, dass der Anteil an Malignomen mit 79,2 % in den als "atypisch" oder 96,3 % in den als "suspekt" eingestuften Gewebeproben hoch ist. Hierfür wurden Daten aus 4 verschiedenen universitären Zentren zusammen getragen. Letztendlich wurden 292 Patienten eingeschlossen bei denen entweder ein histologischer Befund oder eine 18 monatige Nachbeobachtung vorhanden waren. Sie konnten zeigen, dass die Einordnung als maligne bei den suspekt bewerteten

Gewebeproben (PAP III) die Sensitivität und Spezifität der endosonographischen Feinnadelpunktion verbessert.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 17 Gewebeproben mit PAP III bewertet, die aufgrund dieser aktuellen Datenlage von uns a priori als maligne eingestuft wurden. Dadurch konnte bei gleichbleibender Spezifität eine signifikante Steigerung der Sensitivität von 63 % auf 76,6 % erreicht werden. Auch die anderen Testparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Wenn man diese Daten ins Patientenmanagement überträgt bedeutet das, dass bei Einstufung von PAP III als Malignom signifikant mehr Patienten die richtige Diagnose eines bösartigen Tumors durch die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion erhalten. Daraus resultiert, dass signifikant mehr Patienten korrekt einer adäquaten Therapie mit potentiell kurativem Ansatz zugeführt werden können. Weiterhin kommt es nicht zu einer relevanten Zunahme falsch positiver Befunde und somit des Risikos unnötiger komplikationsreicher medizinische Interventionen.

Die "Papanicolaou Society of Cytopathology" fördert einem neueren Vorschlag zufolge eine einheitliche und präzisere Terminologie bei der zytopathologischen Beurteilung von Gewebeproben aus dem biliopankreativen System. Dies soll eine Optimierung des Patientenmanagements ermöglichen (Pitman et al. 2014). Die hier vorgeschlagenen 6 Kategorien lauten: nicht-diagnostisch, negativ, atypisch, neoplastisch, verdächtig und positiv (= maligne). Alle als neoplastisch eingeordneten Gewebeproben werden nochmal in benigne und "Andere" unterteilt, um eine Abgrenzung zu möglichen Präkanzerosen oder neuroendokrinen Tumoren zu ermöglichen. Mit diesem sechsstufigen System gelingt es, so Pitman et al. (2014) verschiedenste Erkrankungen des Pankreas zytopathologisch einzuordnen. Somit soll eine individualisierte Therapieplanung ermöglicht werden.

### **6.3 Möglichkeiten der Optimierung der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der EUS- FNP**

Toucheffeu et al. (2009) unterstreichen in ihrer prospektiv angelegten Arbeit mit 100 Patienten den direkten Einfluss des Punktionsergebnisses auf das weitere Management der Patienten. Auch initial unzureichende Punktionsergebnisse

beeinflussen das klinische Outcome der Patienten, wie Sun et al. (2015) in ihrer retrospektiven Datenauswertung von insgesamt 387 Patienten einer prospektiv angelegten Datensammlung zeigen. Die immer noch unzureichende Performance der Testparameter kann zu einer irrtümlich eingeleiteten chirurgischen Intervention mit Mortalitätsraten zwischen 3 und 15 % und Gesamtmorbiditätsraten zwischen 30 % und 55 % (Schäfer et al. 2002) führen. Dies unterstreicht, dass eine Optimierung der diagnostischen Wertigkeit notwendig ist. Möglicherweise ist dies durch die Kombination mit anderen Untersuchungsverfahren zu erreichen.

Tumorgewebe zeichnet sich meist durch einen derberen und härteren Palpationsbefund aus. Die Folgerung, dass eine zusätzliche ultraschallgestützte Elastizitätsbeurteilung suspekter Läsionen zu einem Anstieg der diagnostischen Wertigkeit der Feinnadelpunktion führt, ist naheliegend.

Figueiredo et al. (2012) konnten zwar vergleichend höhere Werte für Tumorgewebe bei der Elastographie nachweisen, dies aber nicht als unabhängigen Faktor für den Nachweis von Malignität bestätigen.

Die prospektiv angelegte Studie von Kongkam et al. (2015) mit 38 Patienten belegt ebenfalls nicht, dass eine Kombination der endosonographisch gestützten Feinnadelpunktion mit Elastographie zu einer Optimierung der diagnostischen Wertigkeit führt. Zwar postulieren sie einen minimalen Anstieg der Sensitivität (95,2 % zu 90 %) und des negativen Vorhersagewertes im Vergleich zur alleinigen Punktion (83,3 % zu 80 %) zeigen jedoch eine Minderung der Spezifität, des positiven Vorhersagewertes und der Korrekturklassifikationsrate. Die Schlussfolgerung, dass die Kombination beider Untersuchungsmethoden zuverlässiger Malignome ausschließen kann, ist nicht nachzuvollziehen. Dies wird zusätzlich durch die Arbeit von Mayerle et al. (2016) unterstützt, die in ihrer prospektiven Kohortenstudie keinen nennenswerten Zugewinn durch die Elastographie im Vergleich zur mit B-Mode durchgeführten Feinnadelpunktion erkennen konnten.

Über die sofortige zytopathologische Beurteilung während der endosonographischen Untersuchung und somit die Möglichkeit einer sofortigen Bewertung der Qualität der gewonnenen Gewebeproben zur Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit wird intensiv debattiert.

Ganc et al. (2015) zeigen in ihrer Arbeit, dass es zu einer deutlichen



Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit der Feinnadelpunktion kommt, wenn die gewonnenen Gewebeproben sofort ausgewertet werden. Dieser Effekt wird auch beschrieben, wenn dies durch den Endoskopiker selbst umgesetzt wird. Der Endoskopiker hatte im Rahmen dieser Studie zuvor ein mindestens 30-stündiges Training mit einem erfahrenen Zytopathologen absolviert. Dass schon ein 2-stündiges Training die Beurteilung der diagnostischen Ausbeute durch den Endoskopiker signifikant verbessert, stützen Harada et al. (2014) mit ihrer Studie.

Collins et al. (2013) präsentieren mit ihrer Auswertung von insgesamt 756 Patientendaten die Möglichkeit der Reduktion der notwendigen Untersuchungen, die zu einem definitiven Ergebnis führen unter Verwendung von ROSE. Auch die Metaanalyse von Hébert- Magee et al. (2013) markiert einen signifikanten Anstieg der diagnostischen Wertigkeit der endosonographisch gestützten Feinnadelpunktion von soliden Pankreasläsionen bei Anwesenheit und sofortiger Beurteilung der Gewebeprobe durch einen Zytopathologen. Die Arbeitsgruppe um Hébert-Magee analysierte 34 Studien mit insgesamt 3644 Patienten.

Lee et al. (2015) zeigen hingegen in ihrer randomisierten Studie mit insgesamt 142 Patienten, dass die diagnostische Wertigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion im Beisein des beurteilenden Pathologen keine Verbesserung erfährt. Die Vergleichsgruppe zeichnete sich durch Untersuchungen mit geplant sieben Nadelpassagen aus. Sie postulieren eine ähnliche Komplikationsrate und Untersuchungsdauer. Jedoch ist die sofortige Beurteilung durch einen Zytopathologen signifikant kostenintensiver (\$ 1058 (958, 1445) versus \$ 375 (275, 460),  $p < 0.001$ ).

Der personelle und apparative Aufwand für die ROSE ist sehr groß. Nicht zuletzt kann die unmittelbare Beurteilung der Punktate durch einen erfahrenen Zytologen im deutschen Gesundheitssystem nicht ökonomisch abgebildet werden, sodass sich unter den gegenwärtigen Voraussetzungen im DRG-System dieser Ansatz nicht durchsetzen werden kann.

Fraglich ist, ob unter Verwendung von CytoRich® die ROSE eine Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit erbringt.

Ob und durch welche Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden eine Optimierung der Testparameter der endosonographischen Feinnadelpunktion

erreicht werden kann, macht weitere Untersuchungen erforderlich.

### **6.4 Stärken- und Schwächen- Analyse**

Die hier vorliegende Arbeit basiert auf einer prospektiven Datensammlung von 202 Gewebeproben, die im Rahmen einer endosonographischen Feinnadelpunktion zwischen 01.01.2008 und 30.04.2014 an der Friedrich-Schiller-Universität Jena gewonnen wurden. Am 31.03.2011 erfolgte die Umstellung vom konventionellen Ausstrich auf einen Objektträger zu einer auf Ethanol basierenden Fixierungslösung (CytoRich®). Darauf beruhend, wurde eine Differenzierung der erhobenen Daten vorgenommen, um den Einfluss des Transportmediums auf die diagnostische Wertigkeit beurteilen zu können. Als Goldstandard wurde das Vorliegen eines histologischen Befundes oder eine 12 monatige Verlaufsbeobachtung angenommen. Dieses ist bei medianen Überlebenszeiten von 3 bis 6 Monaten (Ghaneh et al. 2008) als Äquivalent zu bewerten.

Zu den Stärken dieser Arbeit zählt mit insgesamt 172 vollständigen Datensätzen das große Patientenkollektiv. Dieses wurde an einem Versorgungskrankenhaus und gleichzeitig tertiären Zentrum erfasst, womit von einer hohen Diversität der Diagnosen auszugehen ist. Die beiden entstandenen Studiengruppen zeichnen sich durch gleiche Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen aus. Somit sind die getroffenen Aussagen repräsentativ sowie statistisch und klinisch relevant. Ebenfalls als Stärke zu bewerten sind sowohl die erfahrenen Untersucher als auch der kliniksintern etablierte Standard nach dem die Feinnadelpunktionen im Betrachtungszeitraum durchgeführt worden. Auch das alle Untersuchungen mit dem gleichen longitudinalen Ultraschallechoendoskop GF UCT 180 mit EVIS Exerca II CV-180 als Prozessor und Lichtquelle durchgeführt und die Punktionen ausschließlich mit Boston Expect TM 22G –Nadeln ausgeführt worden, ist als Stärke zu benennen. Weiterhin ist die zytopathologische Beurteilung der entnommenen Gewebeproben ausschließlich durch erfahrene Pathologen durchgeführt worden. Ebenfalls dass die zytopathologische Qualitätsbeurteilung der Gewebeproben in beider Studiengruppen vergleichbar ist, ist als Stärke dieser Studie zu betrachten.

## Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit ist somit weder durch die Gewebeprobeentnahme (Untersucher und verwendetes Material) noch durch die Qualität der Gewebeproben oder deren pathologische Beurteilung von einer Beeinflussung des Ergebnisses bezüglich der Fixierungsmethode auszugehen.

Als Schwäche der Studie ist in der retrolektiven Datenauswertung zu sehen. Im Rahmen einer prospektiv geplanten Studie könnte ein direkter Vergleich beider Prozessierungsmethoden durch eine simultane Aufbereitung der Gewebeproben mit beiden Methoden und anschließender zytopathologischer Beurteilung durchgeführt werden.

## 7 Schlussfolgerungen

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion stellt die Methode der Wahl zur nicht- operativen Charakterisierung von fokalen Raumforderungen im Bereich des Pankreas dar. Aufgrund des kleinen Zeitfensters in dem kurative Therapieansätze für das Adenokarzinom des Pankreas überhaupt zur Verfügung stehen, muss trotz hoher Spezifität eine Steigerung der Sensitivität und des negativen Vorhersagewertes der endosonographischen Feinnadelpunktion erreicht werden. Eine exaktere Differenzierung zwischen malignen und benignen Neoplasien des Pankreas dient der Vermeidung unnötiger operativer Resektionen mit hoher Morbidität (30 bis 55 %) und Mortalität (3 und 15 %) (Schäfer et al. 2002).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nach Ausschluss von 30 unvollständigen Datensätzen insgesamt 172 Feinnadelpunktionen des Pankreas, die am Universitätsklinikum Jena zwischen dem 01.01.2008 und 30.04.2014 durchgeführt wurden, ausgewertet. Ziel war es den Einfluss der Prozessierungsmethode der Gewebeproben auf die diagnostische Wertigkeit der zytopathologischen Diagnose zu beurteilen. Alter, Geschlecht und auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronische Pankreatitis waren in beiden Studiengruppen gleich verteilt. Im Betrachtungszeitraum wurden sowohl die Feinnadelpunktion als auch die zytopathologische Beurteilung ausschließlich von erfahrenen Untersuchern und mit dem gleichen longitudinalen Ultraschallechoendoskop unter Verwendung der gleichen Punktionsnadeln durchgeführt. Die zytopathologische Qualitätsbeurteilung der Proben beider Prozessierungsmethoden wiesen keine relevanten Unterschiede auf. Diese Faktoren haben auf das Ergebnis dieser Arbeit keinen Einfluss genommen. Nach dem Wechsel des Transportmediums vom konventionellen Objektträger zu CytoRich® konnte eine signifikante Steigerung der Sensitivität von 67,2 % auf 87,8 % ( $p = 0,0207$ ), der Spezifität ( $p = 0,0465$ ) und des negativen Vorhersagewertes von 58,7 % auf 85 % ( $p = 0,0091$ ) gezeigt werden. Die Korrekturklassifikationsrate stieg signifikant von 74, 2 % auf 92,8 % ( $p = 0,0012$ ).

Die Auswertung zweier Intervalle nach Etablierung der CytoRich®-Prozessierung zeigt, dass CytoRich® einfach in der Anwendung ist. Es kann

## Schlussfolgerungen

ohne ein Risiko einer anfänglichen Verschlechterung der relevanten Testindikatoren eingesetzt werden und lässt für erfahrene Zytopathologen keine Lernkurve erkennen.

Die Zahl der falsch negativen Ergebnisse in der CytoRich®- Gruppe liegt mit 12,2 % im Bereich anderer Arbeiten, die sich mit der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose der endosonographischen Feinnadelpunktion des Pankreas befasst haben. Aufgrund der frühen Metastasierungsneigung des exokrinen Pankreaskarzinoms ist dies jedoch immer noch zu hoch.

Zusammenfassend zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Sensitivität, Spezifität, des negativen prädiktiven Vorhersagewertes und der Korrektklassifikationsrate der Feinnadelpunktion unter Verwendung von CytoRich®. Gerade bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen wurde eine erhebliche Verbesserung der Testindikatoren deutlich. Auch bei Gewebeproben deren zytopathologische Qualität als "nicht gut" beurteilbar eingeschätzt wurde, zeigte sich eine Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit bei Gebrauch von CytoRich®. Dennoch bedarf es einer zweiten unabhängigen Untersuchung mit simultaner Aufbereitung der Gewebeproben mit beiden Prozessierungsmethoden bevor CytoRich® als Standard etabliert werden sollte.

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

Aadam AA, Wani S, Amick A, Shah JN, Bhat YM, Hamerski CM, Klapman JB, Muthusamy VR, Watson RR, Rademaker AW, Keswani RN, Keefer L, Das A, Komanduri S. 2016. A randomized controlled cross-over trial and cost analysis comparing endoscopic ultrasound fine needle aspiration and fine needle biopsy. *Endosc Int Open*, 4(5): E497–E505.

Afify AM, al-Khafaji BM, Kim B, Scheiman JM. 2003. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol*, 47(3): 341-8.

Alston EA, Bae S, Eltoum IA. 2016. Suspicious cytologic diagnostic category in endoscopic ultrasound-guided FNA of the pancreas: Follow-up and outcomes. *Cancer Cytopathol*, 124(1): 53-57.

Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, Smith JP, Whitcomb DC. 2013. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*, 42(8): 1227-37.

Andren-Sandberg A, Dervenis C. 2003. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts in the 2000's-laparoscopic approach. *Acta Chir Iugosl*, 50: 21–6.

Attasaranya S, Pais S, LeBlanc J, McHenry L, Sherman S, DeWitt JM. 2007. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts. *JOP*, 8(5): 553-63.

Baek HW, Park MJ, Rhee YY, Lee KB, Kim MA, Park IA. 2015. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. *J Pathol Transl Med*, 49(1): 52-60.

Bahra M, Jacob D, Langrehr JM, Glanemann M, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Neuhaus P. 2008. Metastasen im Pankreas- Wann ist eine Resektion sinnvoll. *Der Chirurg*, 79: 241- 248.

Bardales RH, Stelow EB, Mallery S, Lai R, Stanley MW. 2006. Review of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*, 34(2): 140-75.

Barresi L, Tarantino I, Traina M, Granata A, Curcio G, Azzopardi N, Baccarini P, Liotta R, Fornelli A, Maimone A, Jovine E, Cennamo V, Fabbri C. 2014. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and biopsy using a 22-gauge needle with side fenestration in pancreatic cystic lesions. *Dig Liver Dis*, 46(1): 45-50.

Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. 2014. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*, 21(7): 2453-62.

Beger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B. 2008. Bauchspeicheldrüsenkrebs – Heilungschancen minimal. *Dtsch Arztebl Int*; 105(14): 255–262.

Bergeron JP, Perry KD, Houser PM, Yang J. 2015. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fine-needle aspiration: potential pitfalls in one institution's experience of 1212 procedures. *Cancer Cytopathol*, 123(2): 98-107.

Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. 2003. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 89(3): 519–523.

Berzosa M, Villa N, El-Serag HB, Sejpal DV, Patel KK. 2015. Comparison of endoscopic ultrasound guided 22-gauge core needle with standard 25-gauge fine-needle aspiration for diagnosing solid pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound*, 4(1): 28-33.

Collins BT, Murad FM, Wang JF, Bernadt CT. 2013. Rapid on-site evaluation for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of the pancreas decreases the incidence of repeat biopsy procedures. *Cancer Cytopathol*, 121(9):518-24.

Coté GA, Hovis CE, Kohlmeier C, Ammar T, Al-Lehibi A, Azar RR, Edmundowicz SA, Mullady DK, Krigman H, Ylagan L, Hull M, Early DS. 2011. Training in EUS-Guided Fine Needle Aspiration: Safety and Diagnostic Yield of Attending Supervised, Trainee-Directed FNA from the Onset of Training. *Diagn Ther Endosc*, 378540.

De Jong K, Poley JW, van Hooft JE, Visser M, Bruno MJ, Fockens P. 2011. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy*, 43(7): 585-90.

Di Magno EP, Regan PT, Clain JE, James EM, Buxton JL. 1982. Human endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology*, 83(4): 824-9.

El Nakeeb A, Wahab MA, Elkashef WF, Azer M, Kandil T. 2013. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas: Incidence, prognosis and outcome of surgery (single center experience). *Int J Surg*. 11(6): 447-57

Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G. 2011. Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 9 (3), 30-36



Fabbri C, Luigiano C, Maimone A, Tarantino I, Baccarini P, Fornelli A, Liotta R, Polifemo A, Barresi L, Traina M, Virgilio C, Cennamo V. 2015. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of small solid pancreatic lesions using a 22-gauge needle with side fenestration. *Surg Endosc*, 29(6): 1586-1590.

Figueiredo FA, da Silva PM, Monges G, Bories E, Pesenti C, Caillol F, Delpero JR, Giovannini M. 2012. Yield of Contrast-Enhanced Power Doppler Endoscopic Ultrasonography and Strain Ratio Obtained by EUS-Elastography in the Diagnosis of Focal Pancreatic Solid Lesions. *Endosc Ultrasound*, 1(3): 143-9.

Fix P. 2016. Medikamentöse Therapie des Adenokarzinoms des Pankreas. *Thüringer Ärzteblatt*: Ausgabe 6/2016, 342– 345.

Fritscher-Ravens A, Brand L, Knöfel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, de Werth A, Soehendra N. 2002. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 97(11): 2768-75.

Fuchs M, Schepp W. 2008. Importance of endoscopy and endosonography for chronic pancreatitis and benign pancreas tumors. *Radiologe* 48(8): 721-724; 726-731.

Ganc RL, Carbonari AP, Colaiacovo R, Araujo J, Filippi S, Silva RA, Pacheco Junior AM, Rossini LG, Giovannini M. 2015. "Rapid on-site cytopathological examination (ROSE) performed by endosonographers and its improvement in the diagnosis of pancreatic solid lesions." *Acta Cir Bras*, 30(7): 503-508.

Gao L, Zhang M, He X, Man X, Zhu Y, Zheng J. 2016. Liquid-based cytology

diagnosis of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic lesions. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 45(1): 43-6.

Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. 2008. Biology and management of pancreatic cancer. Postgrad Med J. 84:478–497.

Götzberger, M. 2013. Contrast enhanced endosonography (CE-EUS) for the characterization of small solid pancreatic tumors. Z Gastroenterol, 51(11): 1327-1328.

Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann H H, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U. 2013. Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix: Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt, 54, 2013, Nr. 11, S. 1042–1048.

Gumpp V, Henß H. 2014. Tumor der Bauchspeicheldrüse (Pankreas). Klinisches Krebsregister, Universitätsklinikum Freiburg.

Hamm, M., Röttger, P. & Fiedler, C. 1998. Das primäre Non-Hodgkin-Lymphom des Pankreas. Chirurg 69: 301. doi:10.1007/s001040050417

Harada R, Kato H, Fushimi S, Iwamuro M, Inoue H, Muro S, Sakakihara I, Noma Y, Yamamoto N, Horiguchi S, Tsutsumi K, Okada H, Yamamoto K. 2014. An expanded training program for endosonographers improved self-diagnosed accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of the pancreas. Scand J Gastroenterol, 49(9): 1119-23.

Harewood GC, Wiersema MJ. 2001. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. Am J Gastroenterol, 96(9):2651-6.

Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ. 2002. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*, 55(6): 669-73.

Hébert- Magee S, Bae S, Varadarajulu S, Ramesh J, Frost AR, Eloubeidi MA, Eltoun IA. 2013. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology*, 24(3): 159-71.

Hommann M, Daffner W, Küpper B, Kämmerer D. 2016. Pankreaskarzinom-chirurgische Therapie. *Thüringer Ärzteblatt*: Ausgabe 6/2016, 339– 341.

Hörsch D, Petrovitch A, Robiller CF. 2016. Klinik und Diagnostik beim exokrinen Karzinom des Pankreas. *Thüringer Ärzteblatt*: Ausgabe 6/2016, 336– 338.

Hou X, Jin Z, Xu C, Zhang M, Zhu J, Jiang F, Li Z. 2015. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic lesions: a retrospective study. *PLoS One* 10(3): e0121236.

Huschitt S, Siech M. 2007. Diagnostik und Behandlung zystischer Tumoren des Pankreas. *Chir Praxis*: 15-26.

Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, Moussa A, Belhouchet H, Mouelhi L, Bouraoui M, Bouzaidi S, Debbeche R, Ben Yedder J, Salem M, Najjar T. 2008. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Tunis Med*, 86(4): 346-9.

Katanuma A, Maguchi H, Yane K, Hashigo S, Kin T, Kaneko M, Kato S, Kato R, Harada R, Osanai M, Takahashi K, Nojima M. 2013. Factors predictive of

adverse events associated with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic solid lesions. *Dig Dis Sci*, 58(7): 2093-9.

Keswani RN, Krishnan K, Wani S, Keefer L, Komanduri S. 2014. Addition of Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Fine Needle Aspiration and On-Site Cytology to EUS-Guided Fine Needle Biopsy Increases Procedure Time but Not Diagnostic Accuracy. *Clin Endosc*, 47(3): 242-7.

Kim TH, Choi KH, Song HS, Kim JW, Jeon BJ. Histology combined with cytology by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic mass and intra-abdominal lymphadenopathy. 2013. *Gut Liver*, 7(5):605-10.

Kongkam, P, Lakananurak N, Navicharern P, Chantarojanasiri T, Aye K, Ridditid W, Kritisin K, Angsuwatcharakon P, Aniwat S, Pittayanon R, Sampatanukul P, Treeprasertsuk S, Kullavanijaya P, Rerknimitr R. 2015. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: A prospective single-blinded study. *J Gastroenterol Hepatol* 30(11): 1683-1689.

Krishna, SG, Bhattacharya A, Ross WA, Ladha H, Porter K, Bhutani MS, Lee JH. 2015. Pretest prediction and diagnosis of metastatic lesions to the pancreas by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *J Gastroenterol Hepatol*, 30(10): 1552-1560.

Kun-Chun C, Chun-Nan Y, Shir-Hwa U, Jun-Te H, Ta-Sen Y, Yi-Yin J, Tsann-Long H, Miin-Fu C. 2012. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. *World J Surg Oncol*, 10: 77.

Layfield LJ, Ehya H, Filie AC, Hruban RH, Jhala N, Joseph L, Vielh P, Pitman MB, Papanicolaou Society of Cytopathology. 2014. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for pancreatobiliary cytology. *Diagn Cytopathol* 42(4): 351-362.

Layfield LJ, Schmidt RL, Hirschowitz SL, Olson MT, Ali SZ, Dodd LL. 2014. Significance of the diagnostic categories "atypical" and "suspicious for malignancy" in the cytologic diagnosis of solid pancreatic masses. *Diagn Cytopathol* 42(4): 292-296.

Lee LS, Nieto J, Watson RR, Hwang AL, Muthusamy VR, Walter L, Jajoo K, Ryou MK, Saltzman JR, Saunders MD, Suleiman S, Kadiyala V. 2015. Randomized Noninferiority Trial Comparing Diagnostic Yield of Cytopathologist-guided versus 7 passes for EUS-FNA of Pancreatic Masses. *Dig Endosc*, 10.1111

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft eV, Deutschen Krebshilfe eV 2013. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Kurzversion 1.0. AWMF Registernummer: 032-010OL.

Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. 2009. Pancreatic Pseudocysts: Observation, Endoscopic Drainage, or Resection?. *Dtsch Arztebl Int*, 106(38): 614-21.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. 1993. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, 328(20): 1433-7.

Malak M, Masuda D, Ogura T, Imoto A, Abdelaal UM, Sabet EA, Abo Dahab LH, Higuchi K. 2016. "Yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for solid pancreatic neoplasms.". *Scand J Gastroenterol*, 51(3): 360-367.

Matsubara H, Itoh A, Kawashima H, Kasugai T, Ohno E, Ishikawa T, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Ishigami M, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. 2011. Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*, 40(7): 1073-9.

Mayerle J, Beyer G, Simon P, Dickson EJ, Carter RC, Duthie F, Lerch MM, McKay CJ. 2016. Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions. *Pancreatology*, 16(1): 110-4.

Moehler M, Voigt J, Kastor M, Heil M, Sengespeick C, Biesterfeld S, Dippold W, Kanzler S, Galle PR. 2011. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) as primary diagnostic tool for unclear lesions in the upper gastrointestinal tract. *Dtsch Med Wochenschr*, 136(7): 303-308.

Möller K, Papanikolaou IS, Toerner T, Delicha EM, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Schmidt H, Schulz HJ, Wiedenmann B, Rösch T. 2009. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc*, 70(1): 60-9.

Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D, Wynder EL. 1997. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6(1): 15-9.

Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, Labadie M, Souquet JC, Queneau PE, Scoazec JY, Chayvialle JA, Ponchon T. 2010. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy*, 42(7): 564-70.

Nayar M, Joy D, Wadehra V, Oppong K. 2011. Effect of dedicated and supervised training on achieving competence in EUS-FNA of solid pancreatic lesions. *Scand J Gastroenterol*, 46(7-8): 997-1003.

Parusel M, Krakamp B, Janssen J, Rünzi M. 2003. Endoscopic Ultrasonography (EUS) of the Upper Gastrointestinal Tract– Prospective Multicenter Study to Evaluate Time and Staff Requirements. *Gastroenterol*, 41: 907–912

Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, Fernandez-del Castillo C, Schmidt CM, Brugge WR, Layfield LJ. 2014. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *CytoJournal* 11, Suppl S1: 3

Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). 2012. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: *Endoscopy*, 44(2): 190-206.

Reissfelder C, Koch M, Büchler MW, Weitz J. 2007. Pankreaskarzinom. In: *Der Chirurg*, 78(11): 1059–1072

Rex DK, Tarver RD, Wiersema M, O'Conner KW, Lappas JC, Tabatowski K. 1991. Endoscopic transesophageal fine needle aspiration of mediastinal masses. *Gastrointest Endosc*, 37(4): 465-8.

Ribeiro A, Peng J, Casas C, Fan YS. 2014. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with fluorescence in situ hybridization analysis in 104 patients with pancreatic mass. *J Gastroenterol Hepatol* 29(8): 1654-1658.

Robert Koch-Institut. 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.

Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA. 2002. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 236, 137-148.

Schanz S, Kruis W. 2005. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dtsch Med Wochenschr* 130(34-35): 1957-1961

Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. 2014. Clinical practice guideline: Ductal pancreatic adenocarcinoma—surgery, pathology work-up, and neoadjuvant, adjuvant and palliative treatments. *Dtsch Arztebl Int*, 111(22): 396-402.

Sigel CS, Klimstra DS. 2013. Cytomorphologic and immunophenotypical features of acinar cell neoplasms of the pancreas. *Cancer Cytopathol*, 121(8): 459-70.

Siveke JT, Jung A, Michalski CW. 2013. Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 11 (4), 24-30.

Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. 2012. The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br J Cancer*, 106(12): 1940-4.



Strohm WD, Phillip J, Hagenmüller F, Classen M. 1980. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. *Endoscopy*, 12(5):241-4.

Strohm WD, Jessen K, Phillip J, Classen M. 1981. Endoscopic ultrasonic tomography of the upper digestive tract. *Dtsch Med Wochenschr*, 106(22):714-7.

Südhoff T, Hollerbach S, Wilhelms I, Willert J, Reiser M, Topalidis T, Schmiegel W, Graeven U. 2004. Clinical utility of EUS-FNA in upper gastrointestinal and mediastinal disease. *Dtsch Med Wochenschr*, 129(42): 2227-2232.

Sun B, Yang X, Ping B, He Y, Zhang Z. 2015. Impact of inconclusive endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration results in the management and outcome of patients with solid pancreatic masses. *Dig Endosc*, 27(1): 130-6.

Sun R, Theilmann L, Schlinke H, Abdel Samie A. 2010. Primäres follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom des Pankreas – ein Fallbericht. *Z Gastroenterol* 48 - P3\_23 DOI: 10.1055/s-0030-1254729.

Tatli S, Morteale KJ, Levy AD, Glickman JN, Ros PR, Banks PA, Silverman SG. 2005. CT and MRI features of pure acinar cell carcinoma of the pancreas in adults. *AJR Am J Roentgenol*, 184(2): 511-9.

Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. 2010. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 55(10): 2756-66.

Touchefeu Y, Le Rhun M, Coron E, Alamdari A, Heymann MF, Mosnier JF, Matysiak T, Galmiche JP. 2009. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic masses: the impact on patient-

management strategy. *Aliment Pharmacol Ther*, 30(10): 1070-7.

Vilman P, Khattar S, Hancke S. 1991. Endoscopic ultrasound examination of the upper gastrointestinal tract using a curved-array transducer. A preliminary report. *Surg Endosc*, 5(2):79-82.

Vilman P, Săftoiu A, Hollerbach S, Skov BG, Linnemann D, Popescu CF, Wellmann A, Gorunescu F, Clementsen P, Freund U, Flemming P, Hassan H, Gheonea DI, Streba L, Ioncică AM, Streba CT. 2013. Multicenter randomized controlled trial comparing the performance of 22 gauge versus 25 gauge EUS-FNA needles in solid masses. *Scand J Gastroenterol*, 48(7): 877-83.

Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, Li ZS. 2011. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc*, 73(2):283-90.

Wang QX, Xiao J, Orange M, Zhang H, Zhu YQ. 2015. EUS-Guided FNA for Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 36(3): 1197-1209.

Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM, Kopecky KK, Rex DK, Kumar S, Lehman GA. 1992. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc*, 38(1): 35-9.

Wisnoski NC, Townsend CM Jr, Nealon WH, Freeman JL, Riall TS. 2008. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*, 144(2): 141-8.

Woolf KM, Liang H, Sletten ZJ, Russell DK, Bonfiglio TA, Zhou Z. 2013. False-

negative rate of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic solid and cystic lesions with matched surgical resections as the gold standard: one institution's experience. *Cancer Cytopathol*, 121(8):449-58.

Yang MJ, Yim H, Hwang JC, Lee D, Kim YB, Lim SG, Kim SS, Kang JK, Yoo BM, Kim JH. 2015. Endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: 22-gauge aspiration versus 25-gauge biopsy needles. *BMC Gastroenterol*, 15: 122.

Tarantino I, Di Mitri R, Fabbri C, Pagano N, Barresi L, Granata A, Liotta R, Mocciaro F, Maimone A, Baccarini P, Fabio T, Curcio G, Repici A, Traina M. 2014. Is diagnostic accuracy of fine needle aspiration on solid pancreatic lesions aspiration-related? A multicentre randomised trial. *Dig Liver Dis* 46(6): 523-526.

### **Bücher**

Dietrich CF, Hrsg. 2008. Endosonographie Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls. Stuttgart, New York: Thieme Verlag

Janssen J, Dietrich CF. 2007. Radial-, Longitudinal- oder Minisonden-Endosonographie: Wie viele Systeme braucht eine Endoskopieabteilung? Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Messmann H. Hrsg. 2011. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 706- 709.

Seitz KH, Schuler A, Rettenmaier G, Hrsg. 2008. Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose Band I. Zweite Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Bob A, Bob K, Hrsg. 2009. Duale Reihe, Innere Medizin, Zweite Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 642- 643.

### **Kapitel in Büchern**

Beyer T. 2008. Tipps und Tricks bei der Feinadelpunktion. In: Dietrich CF, Hrsg. Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 141-47.

Heitz PU. 2004. Tumor of the endocrine Pancreas. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, Hrsg. Pathology and Genetics- Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press.

Jenssen C, Möller K, Sarbia M, Wagner S. 2008. Endosonographische Biopsie (EUS-FNA, EUS-TCB) - Fallstricke, Probleme und Problemlösungen. In: Dietrich CF, Hrsg. Endosonographie Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 87-140.

Jenssen C, Beyer T. 2011. Feinnadelaspirations-Zytologie. In: Dietrich CF, Hrsg. Interventioneller Ultraschall. Lehrbuch und Atlas für die Interventionelle Sonografie. Stuttgart, New York: Thieme, 75-98.

Klöppel G. 2013. Klassifikation und Pathologie endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF, Hrsg. Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 216- 220.

Kosmahl M, Peters K., Anlauf M, Sipos B, Pauser U, Lüttges J, Klöppel G. 2005. Solid-pseudopapilläre Neoplasien Weiblich orientiert und rätselhaft. In: Der Pathologe. Springer Medizin Verlag, 26: 41-45.

Lutz MP. 2013. Therapie, Verlauf und Prognose nichtduktaler Pankreaskarzinome – Azinuszellkarzinom. In: Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF, Hrsg. Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 408- 410.

Ringel J, Meyerle J, Lerch MM. 2011. Pankreastumoren. In: Messmann H, Hrsg. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 739-753.

Siewert R, Rothmund M, Schumpelick V. Hrsg. 2007. Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie. Springer-Verlag GmbH, 408-410.

Streetz K, Karges W. 2013. Laborchemische und genetische Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas.. In: Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF, Hrsg. Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 203- 210.

### **Dissertation**

Haas F. 2012. Metastasenchirurgie am Pankreas– wann ist eine Resektion onkologisch sinnvoll? [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.

Nowack C. 2004. Diagnostischer und therapeutischer Wert der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion und Pankreaspseudozystendrainage [Dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine Universität.

Meier C. 2013. Wertigkeit der endosonographisch gesteuerten

Feinnadelpunktion im oberen Gastrointestinaltrakt unter klinischen Alltagsbedingungen [Dissertation]. Stuttgart. Katharinenhospital Stuttgart, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen.

### Internetseiten

Bracco Imaging Deutschland GmbH. o. J. URL: <http://www.braccoimaging-shop.de/de/Ultraschall/SonoVue>. (31.08.2016)

Institut für Krebsepidemiologie e. V. 2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html#ID0E4C>. (26.01.2018)

Kraywinkel K. 2011. In: Robert Koch-Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html). (26.01.2018)

Medi-Globe GmbH. o. J. URL: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%&cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de>. (01.02.2018)

gofeminin.de GmbH. o. J. URL: [https://www.onmeda.de/behandlung/pap\\_test-pap-gruppe-i-bis-v-5823-2.html](https://www.onmeda.de/behandlung/pap_test-pap-gruppe-i-bis-v-5823-2.html). (01.02.2018)

Thermo Fisher Scientific Inc. o. J. URL: <http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/B9990802> (01.02.2018)

Trillium GmbH. o. J. URL: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv-trillium-krebsmedizin/trillium-krebsmedizin-ausgaben-2014/heft-32014/chirurgische-therapie-des-pankreaskarzinoms-ein-update/html-version.html?L=0>. (02.02.2018)

Uhl W. 2004. In: Pankreaszentrum im St Josef-Hospital Bochum. URL: <http://www.pankreaszentrum.de/de/zystischetumoren.html>. (17.08.2016)

Universitätsklinikum Heidelberg. o. J. URL: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Impressum.12.0.html>. (30.08.2016)

## 9 Anhang

### 9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des dukalen Adenokarzinoms des Pankreas nach UICC Klassifikation. <a href="https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv-trillium-krebsmedizin/trillium-krebsmedizin-ausgaben-2014/heft-32014/chirurgische-therapie-des-pankreaskarzinoms-ein-update/html-version.html?L=0">https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv-trillium-krebsmedizin/trillium-krebsmedizin-ausgaben-2014/heft-32014/chirurgische-therapie-des-pankreaskarzinoms-ein-update/html-version.html?L=0</a> (02.02.2018) .....	18
Tabelle 2: WHO- Klassifikation 2010 der pankreatischen neuroendokrinen Tumore. Klöppel 2013. ....	20
Tabelle 3: Klinische Einteilung von Pankreashaupt- und Seitengang- IPMN. Siveke et al. 2013. ....	24
Tabelle 4: Sendai- Kriterien für die Überwachung und Resektion von Seitengang-IPMN. Siveke et al. 2013. ....	24
Tabelle 5: Zytologische Einteilung nach PAP mit Einstufung in der Statistik. Original für Zervixabstrich. URL: <a href="https://www.onmeda.de/behandlung/pap_test-pap-gruppe-i-bis-v-5823-2.html">https://www.onmeda.de/behandlung/pap_test-pap-gruppe-i-bis-v-5823-2.html</a> (01.02.2018). ....	34
Tabelle 6: Geschlechterverteilung der Patientenkollektive in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode in absoluten Zahlen (prozentual). ....	36
Tabelle 7: Altersverteilung der Patientenkollektive in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode. ....	37
Tabelle 8: Vergleich der Patienten mit bekannten Diabetes mellitus in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode. ....	38
Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit bekannter chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode. ....	38
Tabelle 10: Vergleich der absoluten Zahlen der malignen Entitäten aller FNP und nach Prozessierungsmethode des Punkttates. ....	40



## Anhang

Tabelle 11: Vergleich der malignen Entitäten in den CytoRich®- Subgruppen. ....	40
Tabelle 12: Vergleich Festlegung der Diagnose in den Studiengruppen. ....	42
Tabelle 13: Vergleich Festlegung der Diagnose in den Subgruppen. ....	43
Tabelle 14: Vergleich der zytopathologische Qualitätsbeurteilung aller FNP und in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktates. ....	44
Tabelle 15: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "gut" bewerteten Gewebeproben unabhängig der Prozessierungsmethode. ....	44
Tabelle 16: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "nicht gut" bewerteten Gewebeproben unabhängig der Prozessierungsmethode. ....	45
Tabelle 17: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit aller FNP in Abhängigkeit der zytopathologischen Qualitätsbeurteilung unabhängig der Prozessierungsmethode. ....	46
Tabelle 18: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "gut" bewerteten Gewebeproben der OT- Gruppe. ....	46
Tabelle 19: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "gut" bewerteten Gewebeproben der CR®- Gruppe. ....	47
Tabelle 20: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der FNP aller als „gut“ eingestuftten Präparate in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode. ....	47
Tabelle 21: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "nicht gut" bewerteten Gewebeproben der OT- Gruppe. ....	48
Tabelle 22: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum aller als "nicht gut" bewerteten Gewebeproben der CR®- Gruppe. ....	49

## Anhang

Tabelle 23: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der FNP aller als „nicht gut“ eingestuften Präparate in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	49
Tabelle 24: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard im Betrachtungszeitraum unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	50
Tabelle 25: Testindikatoren aller FNP im Betrachtungszeitraum unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	51
Tabelle 26: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der Objektträgergruppe. ....	52
Tabelle 27: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der CytoRich®- Gruppe. ....	52
Tabelle 28: Vergleich der Testparameter der zytologischen Diagnose der EUS-FNP in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	53
Tabelle 29: Vergleich der Testindikatoren bei Raumforderungen ohne zystische Anteile in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	54
Tabelle 30: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	55
Tabelle 31: Testparameter der zytologischen Diagnose der EUS- FNP bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen unabhängig der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	55
Tabelle 32: Vergleich der Testindikatoren bei Raumforderungen mit zystischen Anteilen in Abhängigkeit der Prozessierungsmethode des Punktures. ....	56
Tabelle 33: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der 1. Hälfte der CytoRich®- Gruppe (01.04.2011 bis 20.12.2012). ....	57
Tabelle 34: Gegenüberstellung FNP- Ergebnis und Goldstandard der 2. Hälfte der CytoRich®- Gruppe (20.12.2012 bis 30.04.2014). ....	58

## Anhang

Tabelle 35: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit des Ethanol-basierten Fixierungssystems in Abhängigkeit der Erfahrung des beurteilenden Zytologen. .... 59

Tabelle 36: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der zytologischen Diagnose aller Feinnadelpunktionen in Abhängigkeit der Wertung von PAP III..... 60

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hochrechnung des Instituts für Krebsepidemiologie e.V., Lübeck 05/2014. URL: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html#ID0E4C">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html#ID0E4C</a> (26.01.2018).....	12
Abbildung 2: Longitudinales Echoendoskop EG 3870 UTK (Hitachi/Pentax) mit ausgefahrener Feinnadel im Arbeitskanal. URL: <a href="http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%&amp;cd=4&amp;hl=de&amp;ct=clnk&amp;gl=de">http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%&amp;cd=4&amp;hl=de&amp;ct=clnk&amp;gl=de</a> (01.02.2018) .....	14
Abbildung 3: Abbildung 3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, Deutschland 2013 bis 2014. URL: <a href="http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html;jsessionid=312A1D5C432C">http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html;jsessionid=312A1D5C432C</a> (01.02.2018).....	16
Abbildung 4: Möglicher differenzialdiagnostischer Algorithmus zystischer Pankreasläsionen. Ringel et al. 2011.....	23
Abbildung 5: Patientenanzahl in der Studie. ....	28
Abbildung 6: Schematische Darstellung einer endosonographischen Feinnadelpunktion. URL: <a href="http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%&amp;cd=4&amp;hl=de&amp;ct=clnk&amp;gl=de">http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0T1UIL6X554J:www.medi-globe.de/en/gastroenterology-products/eus-fna-systems.html%3Ffile%3Dfiles/mg-media/de/Die%2520endosonographische%2520Feinnadelpunktion.pdf+%&amp;cd=4&amp;hl=de&amp;ct=clnk&amp;gl=de</a> (01.02.2018) .....	30
Abbildung 7: Skizze der Ausstrichmethode von Feinnadelpunktaten.URL: <a href="http://docplayer.org/62269607-Handbuch-fuer-einsender-entnahme-lagerung-und-transport-von-histologischem-und-zytologischem-material-zuweisung-zur-">http://docplayer.org/62269607-Handbuch-fuer-einsender-entnahme-lagerung-und-transport-von-histologischem-und-zytologischem-material-zuweisung-zur-</a>	

## Anhang

totenbeschau-und-obduktion.html (30.03.2018).....	31
Abbildung 8: CytoRich® Red in gefüllten Kunststofftransportbehälter. URL: <a href="http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/B9990802">http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/B9990802</a> (01.02.2018).....	32
Abbildung 9: Verteilung der benignen Entitäten (absolute Zahlen).....	41

### 9.3 Tabellarischer Lebenslauf

#### PERSÖNLICHE DATEN

---

Name: Antje Heidrich, geb. Besser  
Adresse: Im Planer 1  
07745 Jena  
Email: antje.besser@gmail.com  
Geburtsdatum/ Ort: 20. Februar 1987 in Gera  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

#### BERUFS- & PRAKTIKAERFAHRUNG

---

03/2018 - jetzt	<b>Dr. med. Kielstein Ambulante medizinische Versorgung GmbH</b> Ärztin in Weiterbildung für Allgemeinmedizin Allgemeinmedizin
12/2017 - 02/2018	<b>Dr. med. Kielstein Ambulante medizinische Versorgung GmbH</b> Ärztin in Weiterbildung für Allgemeinmedizin Neurologie
07/2017 - 11/2017	<b>Dr. med. Kielstein Ambulante medizinische Versorgung GmbH</b> Ärztin in Weiterbildung für Allgemeinmedizin Pädiatrie
07/2016 – 06/2017	<b>Mutterschutz/ Elternzeit</b> Dissertation „Genauigkeit der zytologischen Diagnose von Pankreasraumforderungen unklarer Dignität durch den Gebrauch eines Ethanol- basierten Fixierungssystems im

## Anhang

Vergleich zu konventionellen  
Ausstrichpräparaten am Universitätsklinikum Jena  
zwischen 2008 und 2014.“

10/2015 – 07/2016

**Klinik für Innere Medizin IV, Uniklinikum Jena**  
**Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie**

Ärztin in Weiterbildung

Stationsärztin Gastroenterologie (8 Monate)

Funktionsabteilung, Sonografie (1 Monat)

Mitautorenschaft bei “ Increased accuracy of brush  
cytology based diagnosis of indeterminate biliary  
strictures by use of an ethanol  
based fixative system “

07/2014 – 09/2015

**Mutterschutz/ Elternzeit**

Mitautorenschaft bei “Increased accuracy of FNA  
based cytological diagnosis of solid pancreatic  
lesions by use of an ethanol based fixative system “

01/2013 – 07/2014

**Klinik für Innere Medizin IV, Uniklinikum Jena**  
**Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie**

Ärztin in Weiterbildung

Stationsärztin Hepatologie (8 Monate)

Stationsärztin Infektiologie (4 Monate)

Funktionsabteilung, Sonographie (7 Monate)

08/2011 – 07/2012

**Uniklinikum Jena**

Praktisches Jahr

10/2008 – 07/2011

**Uniklinikum Jena**

Tätigkeit im pflegerischen Pool

Klinik für Innere Medizin I-IV, Allgemein-  
und Viszeralchirurgie, Neurochirurgie, Geriatrie

## Anhang

08/2007 – 09/2008

**SRH Waldklinikum Gera**

**Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten**

Praktikantin

Schwerpunkt: Pflegerische Tätigkeiten

## HOCHSCHULAUSBILDUNG

---

12/2012

**Approbation als Ärztin**

10/2008 – 11/2012

**Friedrich-Schiller-Universität, Jena**

Staatsexamen Humanmedizin

Abschlussnote: gut

10/2006 – 09/2008

**Technische Universität, Dresden**

**Medizinische Fakultät Carl- Gustav Carus**

Physikum Humanmedizin

Abschlussnote: gut

## SCHULBILDUNG

---

06/2006

**Zabelgymnasium, Gera**

Allgemeine Hochschulreife

Abschlussnote: 1,6

## SPRACHKENNTNISSE

---

Deutsch

Muttersprache

Englisch

Gute Kenntnisse in Wort und Schrift

## EDV-KENNTNISSE

---

Sicherer Umgang mit:

MS Office (Word, Excel, Power Point)

SAP



## Anhang

### **ZERTIFIKATE**

06/2011

---

Fachkunde im Strahlenschutz  
Friedrich-Schiller-Universität, Jena

### **SONSTIGES**

Hobbies

---

Badminton, Volleyball, Musik

Jena, April 2018

### 9.4 Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei PD. Dr. med. Carsten Schmidt, Direktor der Medizinischen Klinik II des Klinikum Fulda, ehemaliger Sektionsleiter der interdisziplinären Endoskopieabteilung des Universitätsklinikum Jena, für die Überlassung des Themas bedanken. Ebenso wie für die zuvorkommende Betreuung während der Auswertung der Daten und für die wertvollen Hinweise bei der Erstellung des Manuskriptes. Auch für die Beantwortung jeglicher fachlicher Fragen und die entgegengebrachte Geduld möchte ich mich bedanken.

Zudem gilt mein Dank Prof. Dr. med. Andreas Stallmach, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena, für die häufige Motivation bei der Erstellung eines Manuskriptes.

Des Weiteren geht mein Dank an Dr. Thomas Lehmann, Mitarbeiter am Institut für medizinische Statistik, der mir fortwährend in aller Ruhe und mit viel Geduld bei allen statistischen Belangen weitergeholfen hat.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die Unterstützung während der Promotion und während des gesamten Studiums bedanken. Besonders danke ich meinem Ehemann Sebastian Heidrich für seine Ermunterungen während der Schreibphase und dafür dass er stets an meiner Seite ist.

Besonders verbunden bin ich meinen Töchtern, die mir nicht nur ausreichend Zeit sondern auch die nötige Motivation und Ansporn für die Promotion verschafften.

Vielen Dank!

## **9.5 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: PD. Dr. med. Carsten Schmidt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 20.04.2018

Unterschrift des Verfassers